

Université de Montréal

**Séroprévalence à *Coxiella burnetii* et facteurs de risque
associés dans la population humaine du sud-ouest du
Québec**

par

Lauriane Duplaix

Département de pathologie et microbiologie

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maîtrise ès sciences* (M. Sc.)
en sciences vétérinaires, option épidémiologie

Août 2019

© Lauriane Duplaix, 2019

Résumé

Coxiella burnetii est une bactérie zoonotique dont les ruminants, surtout les petits ruminants, sont la source principale de transmission aux humains. Une infection humaine à cette bactérie peut dans sa phase persistante, et dans une moindre mesure dans sa phase aiguë, causer des problèmes de santé sévères. Très peu d'information relative au risque d'infection par cet agent pathogène est disponible dans la population humaine du Québec. Une étude a donc été entreprise dans cinq régions administratives du sud-ouest du Québec (Lanaudière, Laurentides, Laval, Montérégie et Montréal) pour apporter des connaissances sur le risque d'infection à *C. burnetii* dans la population adulte générale de ces régions ainsi que pour investiguer de potentiels facteurs de risque de séropositivité à cette bactérie. Des séroprévalences apparentes de 1.2% (IC 95% : 0.0-6.5), 2.6% (IC 95% : 0.0-5.6) et 5.9% (IC 95% : 3.0-8.9) ont respectivement été estimées dans les régions de Montréal, de Lanaudière et de la Montérégie. Un individu séropositif (1/9) a été détecté à Laval, alors qu'aucun individu séropositif (0/14) n'a été détecté dans la région des Laurentides. Un pourcentage de résultats séropositifs plus élevé a été identifié chez les vétérinaires en comparaison aux participants ne travaillant pas en contact avec des animaux (OR = 6.21; IC 95% : 1.61-23.99; $P < .01$), ainsi que chez les participants ayant déjà travaillé ou vécu sur une ferme de petits ruminants comparativement à ceux n'ayant pas ce référent (OR = 5.35; IC 95% : 1.62-17.68; $P < .01$). Un nombre de cas plus élevé a été observé en Montérégie où la densité de fermes de ruminants y est plus grande. Aussi, avoir un contact occupationnel important avec les animaux domestiques a été associé avec une séropositivité à *C. burnetii*.

Mots-clés : *Coxiella burnetii*; fièvre Q; séroprévalence; humain; facteur de risque; bovin; caprin; ovin; caractéristique environnementale; Québec

Abstract

Coxiella burnetii is a zoonotic bacterium for which the main source of transmission to humans are ruminants, especially small ruminants. A human infection with this pathogen can, in its persistent phase, and to a lesser extent in its acute phase, cause severe health problems. Very little information is available about the risk of infection with this pathogen in the human population of Quebec. A study was therefore undertaken in five administrative regions of southwestern Quebec (Lanaudière, Laurentides, Laval, Montérégie and Montréal) to provide information on the risk of infection with *C. burnetii* in the general adult population of these regions and to investigate potential risk factors of seropositivity to this bacterium. Observed seroprevalences of 1.2% (95% CI : 0.0-6.5), 2.6% (95% CI : 0.0-5.6), and 5.9% (95% CI : 3.0-8.9) were estimated in the regions of Montréal, Lanaudière and Montérégie respectively. One seropositive individual (1/9) was detected from the region of Laval, while no seropositive individuals (0/14) were detected from the Laurentides region. A higher percentage of seropositive results was identified among veterinarians compared to participants whose work does not involve contact with animals (OR = 6.21; 95% CI : 1.61-23.99; $P < .01$), as well as participants who had worked or lived on a small ruminant farm during their lifetime in comparison to participants who never did (OR = 5.35; 95% CI : 1.62-17.68; $P < .01$). The greatest number of cases was observed in the region of Montérégie where the density of ruminant farms is the highest. Also, people with a significant occupational contact with domestic animals showed a higher seropositivity to *C. burnetii*.

Keywords: *Coxiella burnetii*; Q fever; seroprevalence; human; risk factor; bovine; caprine; ovine; environmental characteristic; Quebec

Table des matières

Résumé	2
Abstract	3
Table des matières	4
Liste des tableaux	7
Liste des figures.....	9
Liste des sigles et des abréviations.....	10
Remerciements	12
Introduction	14
1. Recension de la littérature	16
1.1 Agent étiologique.....	16
1.1.1 Survie et dispersion environnementale	17
1.1.1.1 Fluides biologiques.....	17
1.1.1.2 Fèces et fumier	17
1.1.1.3 Environnement	18
1.1.2 Résistance aux conditions adverses	19
1.1.2.1 Agents physiques.....	20
1.1.2.2 Agents chimiques	20
1.1.2.3 Températures	21
1.2 Hôtes animaux et réservoirs.....	22
1.2.1 Prévalence animale à <i>C. burnetii</i> au Canada.....	23
1.2.1.1 Faune sauvage	23
1.2.1.2 Bovin	23
1.2.1.3 Caprin	24
1.2.1.4 Ovin	25
1.2.1.5 Chat	26
1.2.1.6 Chien	26
1.3 Arthropodes	30
1.4 Cycle écologique et modes de transmission de <i>C. burnetii</i>	32

1.5 Réponse immunitaire humorale à <i>C. burnetii</i>	37
1.5.1 Animale.....	37
1.5.2 Humaine.....	38
1.6 Méthodes diagnostiques.....	41
1.6.1 Chez l'animal.....	41
1.6.2 Chez l'humain.....	42
1.7 Maladie animale.....	45
1.7.1 Voie d'infection.....	46
1.7.2 Facteurs de risque d'infection animale.....	46
1.7.2.1 Ruminants.....	46
1.7.2.2 Chat.....	49
1.7.2.3 Chien.....	49
1.7.3 Signes cliniques.....	50
1.7.4 Excrétion.....	51
1.7.4.1 Ruminants.....	51
1.7.4.2 Chat et chien.....	55
1.8 Maladie humaine: Fièvre Q.....	57
1.8.1 Voie d'infection.....	57
1.8.2 Dose infectieuse et période d'incubation.....	57
1.8.3 Signes cliniques.....	58
1.8.3.1 Fièvre Q aiguë.....	58
1.8.3.2 Infection persistante à <i>Coxiella burnetii</i>	61
1.8.3.3 Syndrome de fatigue post fièvre Q.....	64
1.8.3.4 Facteurs influençant l'expression clinique.....	65
1.8.4 Incidence et séroprévalence humaine au Canada.....	67
1.8.5 Facteurs de risque de l'infection humaine.....	68
1.8.5.1 Expositions occupationnelles.....	68
1.8.5.2 Expositions liées aux activités de loisir ou à la faune.....	70
1.8.5.3 Expositions indirectes liées aux élevages.....	71
1.8.5.4 Expositions aux chats et chiens.....	72
1.9 Éclosions de fièvre Q.....	73

1.9.1 Suisse	73
1.9.2 Angleterre.....	73
1.9.3 Canada.....	74
1.9.4 Allemagne	74
1.9.5 Pays-Bas.....	74
1.9.6 France.....	75
1.10 Mesures préventives et de contrôle.....	75
1.11 Enjeu de santé publique.....	77
2. Hypothèses et objectifs.....	81
3. Article.....	82
4. Discussion générale.....	122
4.1 Retour sur les résultats.....	122
4.2 Validité de l'étude.....	127
4.2.1 Échantillonnage et biais de sélection	127
4.2.1.1 Taille d'échantillon.....	131
4.2.2 Questionnaire et biais d'information.....	132
4.2.3 Méthode diagnostique	134
4.2.4 Analyses statistiques	136
4.2.4.1 Seroprévalence	136
4.2.4.2 Facteur de risque	137
4.3 Retombées de l'étude et directions futures.....	138
5. Conclusion.....	141
Bibliographie.....	142
Appendices	159
Annexe 1. Formulaire d'information et de consentement	159
Version française.....	159
Version anglaise.....	161
Annexe 2. Questionnaire sur les facteurs de risque d'exposition à <i>C. burnetii</i>	163
Version française.....	163
Version anglaise.....	173

Liste des tableaux

Recension de la littérature

Tableau 1.1 Résumé des prévalences de positivité à <i>C. burnetii</i> estimées chez des animaux sauvages au Canada ¹	27
Tableau 1.2 Résumé des séroprévalences d'anticorps contre les antigènes de phase I et/ou de phase II de <i>C. burnetii</i> estimées chez des animaux domestiques (bovin, caprin, ovin) les plus communément impliqués dans des cas de fièvre Q au Canada ¹	28
Tableau 1.3 Résumé des séroprévalences d'anticorps contre les antigènes de phase I et/ou de phase II de <i>C. burnetii</i> estimées chez des animaux domestiques (chats et chiens) les plus communément impliqués dans des cas de fièvre Q au Canada ¹	29
Tableau 1.4 Estimation médiane et intervalle de confiance à 95% du temps d'apparition (délai entre l'apparition des symptômes et l'apparition de la réponse sérologique), temps du pic (délai entre l'apparition des symptômes et l'apparition du titre maximal), magnitude du titre au pic et du temps de demi-vie du pic (temps nécessaire pour réduire le titre maximal à la moitié du pic) pour les anticorps IgG et IgM des phases I et II dirigés contre <i>Coxiella burnetii</i>	40
Tableau 1.5 Pourcentage d'excréteurs de <i>C. burnetii</i> par espèce de ruminant (bovin, ovin, caprin) selon la voie d'excrétion (féces, sécrétion vaginale, lait) et selon le nombre de voies simultanées d'excrétion (une voie, deux voies ou trois voies) ¹	56

Article

Table 1. Regional characteristics of five administrative regions of southwestern Quebec, Canada	108
Table 2. Estimated seroprevalence to <i>C. burnetii</i> and 95% confidence intervals (CI) in all tested human participants by administrative regions of Quebec, Canada, 2014 (n = 474)	109
Table 3. Descriptive statistics of participants' characteristics collected via a questionnaire completed in 2014 and <i>P</i> value from univariable logistic regression modelling the seropositivity to <i>Coxiella burnetii</i> in five administrative regions of Quebec, Canada (n = 360)	110
Table 4. Descriptive statistics of participants' characteristics collected via a questionnaire completed in 2018 and <i>P</i> value from univariable logistic regression modelling the seropositivity to <i>Coxiella burnetii</i> in five administrative regions of Quebec, Canada (n = 316)	112
Table 5. Final multivariable logistic regression model of potential risk factors for <i>C. burnetii</i> seropositivity in five administrative regions of Quebec, Canada, 2014 (N = 316)	115

Table 6. Descriptive statistics of participants' living characteristics obtained via spatial analysis from the personal information collected via a questionnaire completed in 2014 and <i>P</i> value from univariable logistic regression modelling the seropositivity to <i>Coxiella burnetii</i> in five administrative regions of Quebec, Canada (n = 360) with a sub analysis for the participants who did not move between 2004 and 2014 (n = 170).....	116
---	-----

Liste des figures

Recension de la littérature

- Figure 1.1** Schéma des divers modes de transmission de *Coxiella burnetii* entre les différents réservoirs de la bactérie et l'Homme. La taille des flèches fournit une indication semi-quantitative (selon l'interprétation de l'auteure basée sur une revue de la littérature) de l'importance des différents risques de transmission.37
- Figure 1.2** Représentation schématique de la répartition des enjeux de santé observés chez l'humain suivant une infection à *C. burnetii*.....65

Article

- Figure 1.1** Flowchart illustrating the selection of participants, collection of information and results for a *C. burnetii* seroprevalence study in Quebec, Canada, from a source population of 485 potential participants from which sera were available from a 2014 study.119
- Figure 1.2** Distribution of the sera tested by ELISA according to their Panbio index values (quantitative results) and their qualitative interpretation with the IFA results for the ELISA-positive sera, ELISA-equivocal sera and ELISA-negative sera with a Panbio index values close to the equivocal threshold.120
- Figure 1.3** Study area, geographical distribution of participants and distribution of ruminant farm density.121

Liste des sigles et des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

CEPOQ : Centre d'expertise en production ovine du Québec

CFT : *Complement fixation test* (Test de fixation du complément)

CI : *Confidence intervals*

cm : Centimètre

C. burnetii : *Coxiella burnetii*

© : Copyright

°C : Degré Celsius

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay* (Méthode immuno-enzymatique)

IFA : *Immunofluorescence assay* (Test d'immunofluorescence)

IFAT : *Indirect immunofluorescence test* (Test d'immunofluorescence indirecte)

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

km : Kilomètre

kPa : Kilopascal

LCV : *Large cell variant* (Grande cellule variée)

MAPAQ : Ministère de l'agriculture, des pêcheries et de l'alimentation du Québec

nm : Nanomètre

NML : *National Microbiology Laboratory* (Laboratoire national de microbiologie)

PCR : *Polymerase chain reaction* (Réaction en chaîne par polymérase)

qPCR : *Quantitative polymerase chain reaction* (Réaction en chaîne polymérase quantitative ou en temps réel)

PISAQ : Programme intégré de santé animale du Québec

psi : *Pound-force per square inch* (Livre-force par pouce carré)

ref.: Référence, niveau de (régression logistique)

SCV : *Small cell variant* (Petite cellule variée)

TSA : Technicien en santé animale

UV : Ultraviolet

NB : Les termes en anglais ont été mis en italique.

Remerciements

Je remercie toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de mon projet de maîtrise et m'ayant aidé et orienté lors de la rédaction de ce mémoire.

En premier lieu, je voudrais remercier ma directrice de maîtrise, Julie Arsénault, pour son soutien, son encadrement, son exigence, ses conseils et la confiance dont elle m'a fait part tout au long de la réalisation de ma maîtrise. Je remercie également ma codirectrice de maîtrise, Patricia Turgeon, pour son aide et son implication très appréciées dans toutes les étapes de ma maîtrise. Je remercie mon codirecteur de maîtrise, Benoît Lévesque, pour sa disponibilité et pour avoir partagé ses conseils, ses connaissances et ses expériences tout au long de la réalisation de ce projet. Je remercie Anne Leboeuf, collaboratrice de mon projet de maîtrise, pour son ardeur au travail et son dévouement au projet. Je remercie Jean-Philippe Rocheleau, collaborateur de mon projet de maîtrise, pour la pertinence de ses interventions qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Je remercie Isabelle Picard, collaboratrice de mon projet, pour avoir participé aux comités conseil.

Je remercie toutes ces personnes pour tout le temps qu'elles ont consacré à ce projet de maîtrise. Les échanges que nous avons eus ont permis de trouver des solutions aux différents délais et embûches rencontrés dans le cadre de ce projet de recherche pour le faire avancer et permettre sa réalisation.

Je tiens également à souligner la contribution de Heidi Wood et de son équipe au Laboratoire national de microbiologie.

Je souhaite aussi remercier l'Agence de santé publique du Canada, le Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique et le Fonds du Centenaire de la faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal pour leur contribution financière à ce projet de maîtrise.

Enfin, je remercie mes collègues de bureau, Carine, Gabrielle, Guy et Nestor, pour m'avoir conseillé, rassuré et diverté pendant mes deux années de maîtrise.

Introduction

Coxiella burnetii est une bactérie zoonotique notamment retrouvée dans les élevages de ruminants et de petits ruminants à travers le monde (Guatteo et al., 2011). Ces animaux domestiques sont la principale source des infections humaines à *C. burnetii* qui se produisent essentiellement par inhalation d'aérosols contaminés (Maurin et al., 1999). Conséquemment, le risque d'infection par ce microorganisme est susceptible aux facteurs environnementaux, tels que les facteurs météorologiques et climatiques ainsi que la densité régionale d'élevages de ruminants. Une infection humaine aiguë à *C. burnetii* est majoritairement asymptomatique, mais elle peut mener à la fièvre Q et même persister chez les personnes à risque et entraîner des problèmes de santé graves (Maurin et al., 1999). La diversité des manifestations cliniques de cette maladie rend son diagnostic difficile, et la résorption fréquemment spontanée de ses signes cliniques diminue le nombre de personnes infectées recherchant des soins médicaux, c'est en partie pourquoi le nombre de cas de fièvre Q déclaré aux autorités sous-estime le nombre réel de cas (van der Hoek et al., 2012a).

À la suite d'éclosions de fièvre Q survenues dans de nombreux pays, des études ont été réalisées pour investiguer de potentiels facteurs de risque environnementaux (Hawker et al., 1998; Hermans et al., 2014; van der Hoek et al., 2011a; Van Leuken et al., 2016). Dans un contexte endémique, ce sont surtout les facteurs de risque occupationnels d'infection à *C. burnetii* qui ont été étudiés (De Rooij et al., 2012; Oliphant et al., 1949; Whitney et al., 2009). Au Québec, les quelques études réalisées sur ce sujet ont été effectuées il y a plus d'une quinzaine d'années et investiguaient le risque occupationnel d'infection à cet agent (Dolce et al., 2003; Lévesque et al., 1995).

Ce projet de recherche porte sur la séroprévalence à *C. burnetii* dans la population adulte générale du sud-ouest du Québec et sur les facteurs de risque associés à cette séropositivité. Il vise à combler le manque d'information sur les infections à cet agent zoonotique au Québec. Les estimés de séroprévalence pourront mettre à jour les connaissances et renseigner les institutions de santé publique en fournissant un portrait des infections à *C. burnetii* se produisant dans la population des régions investiguées. Cette étude va également apporter de nouvelles connaissances sur les facteurs associés avec la séropositivité dans la population générale dans un contexte endémique. Ces notions permettront de cibler des caractéristiques environnementales et des habitudes de vie favorisant la séropositivité à *C. burnetii* permettant par la suite de mettre en place des mesures de prévention ciblées et de viser une surveillance plus active des groupes identifiés comme étant plus à risque.

1. Recension de la littérature

1.1 Agent étiologique

Coxiella burnetii est l'agent étiologique de maladies dénommées fièvre Q chez les humains et coxiellose chez les animaux. Cette bactérie a été découverte en 1935, à la suite d'un épisode de maladie survenu chez des employés d'un abattoir à Brisbane en Australie (Derrick, 1983). C'est alors qu'un microorganisme ressemblant aux rickettsies a été isolé et nommé *Rickettsia burnetii* (Maurin et al., 1999). Après des investigations phylogénétiques, cet agent pathogène a été placé dans le phylum des *Proteobacteria*, l'ordre des *Legionellales* et dans la famille des *Coxiellaceae* (Arricau-Bouvery et al., 2005a; Honarmand, 2012) et a été renommé *Coxiella burnetii* en l'honneur des chercheurs l'ayant identifié, Herald Rea Cox et Fred MacFarlane Burnet (Maurin et al., 1999).

Coxiella burnetii est une petite bactérie zoonotique, Gram négatif et intracellulaire obligatoire (Arricau-Bouvery et al., 2005a) qui ne croît pas sur des cultures standards faites de routine en laboratoire (Eldin et al., 2017). De plus, cet agent bactérien est pléomorphe ce qui lui permet de persister dans l'hôte et dans l'environnement sous différentes formes (Arricau-Bouvery et al., 2005a). Effectivement, le cycle de développement de *C. burnetii*, qui se produit dans les phagolysosomes des cellules eucaryotes, possède deux formes distinctes : une grande cellule variée (LCV) et une petite cellule variée (SCV) (McCaul et al., 1981). La LCV est active métaboliquement et est l'unité proliférative de *C. burnetii*, alors que la SCV est inactive métaboliquement et correspond à la forme extracellulaire de *C. burnetii*, c'est-à-dire une pseudo-spore très résistante dans l'environnement (Maurin et al., 1999; H. I. Roest et al., 2013). Il a également été démontré que *C. burnetii* peut se différencier dans les amibes *Acanthamoeba*

castellani (La Scola et al., 2001). Dans cette étude, des LCV contenant des petites cellules denses ont été observées à l'intérieur des vacuoles de ces protozoaires (La Scola et al., 2001).

1.1.1 Survie et dispersion environnementale

1.1.1.1 Fluides biologiques

Plusieurs études ont étudié la survie de *C. burnetii* dans divers fluides biologiques. Il a été rapporté que ce microorganisme peut survivre et rester infectieux dans du sang et de l'urine séchée de cochons d'Inde respectivement pendant 182 et 49 jours (Parker et al., 1949), dans du lait séché pour plus de 30 jours, puis dans de l'eau et du lait pour au moins 7 jours à température de la pièce (Babudieri, 1959). Pour ce qui est des produits dérivés du lait, une étude réalisée en France en 2013 a conclu que les fromages et yaourts commercialisés contiennent fréquemment des organismes de *C. burnetii*, mais que ces derniers ne sont pas viables (Eldin et al., 2013). Toutefois, deux autres études, effectuées dans les années 1950, ont détecté des isolats de *C. burnetii* viables dans des fromages et ont alors conclu que la survie de l'organisme dans ceux-ci dépend de la maturité du fromage, qui influence son pH, son humidité et sa concentration en sel (Galiero et al., 2016).

1.1.1.2 Fèces et fumier

Quelques études ont rapporté la survie de *C. burnetii* dans les fèces. Tout d'abord, des organismes de *C. burnetii* se sont avérés infectieux après avoir été isolés des fèces de tiques *Dermacentor andersoni* entreposées pendant 586 jours dans des pots avec une humidité de 70% et à température de la pièce (Philip, 1948). Dans cette étude, les tiques s'étaient alimentées sur des cochons d'Inde infectés expérimentalement (Philip, 1948).

Hermans et al. (2014) ont rapporté que des organismes de *C. burnetii* peuvent rester viables et infectieux dans du fumier de chèvres provenant de troupeaux infectés par cette bactérie (troupeaux avec vagues d'avortement et taux d'avortement > 5% chez les chèvres gestantes avec confirmation par PCR ou troupeaux avec réservoir de lait positif) au moins un mois après le pic de mise bas. Toutefois, une étude expérimentale allemande rapportée par ces mêmes auteurs mentionne qu'il est improbable que *C. burnetii* survive plus de deux semaines dans du fumier entreposé (Hermans et al., 2014; Roest et al., 2011). Les détails des conditions de l'entreposage du fumier de cette étude sont non disponibles¹.

1.1.1.3 Environnement

Peu d'études ont rapporté la survie de *C. burnetii* dans l'environnement. Une première étude expérimentale a conclu que cette bactérie peut survivre dans le sol pendant au moins 20 jours, ce temps de survie s'est avéré similaire pour les différents types de sols étudiés; sol forestier, sols tourbeux, sols brun marron, sols podzoliques et chernozem (sol avec concrétions calcaires) (Evstigneeva et al., 2007). La composition des sols semble donc affecter peu la survie de cette bactérie (Evstigneeva et al., 2007). Une seconde étude a investigué la survie de *C. burnetii* dans le sable, l'argile, la sciure et la laine à différentes températures (Ignatovich, 1959). *C. burnetii* a survécu plus longtemps dans la laine; un à deux mois à une température entre 34-36°C, environ sept mois à une température entre 15 et 20°C, et au moins 12 mois à une température entre 4-6°C (Ignatovich, 1959). La survie de *C. burnetii* s'est avérée semblable dans l'argile et le sable; deux mois à une température entre 34-36°C, quatre mois à une température entre 15 et 20°C, et neuf mois à une température entre 4-6°C (Ignatovich, 1959). Une survie moins longue a été observée

¹ Étude publiée en allemand et traduction incertaine.

dans la sciure; moins d'un mois à des températures entre 15-36°C, et au moins deux mois à une température entre 4-6°C (Ignatovich, 1959). Il a été conclu que la survie de ce microorganisme augmente avec une diminution de la température (Ignatovich, 1959). Une autre étude réalisée en 2000 a déterminé que *C. burnetii* peut survivre dans l'environnement à l'intérieur des amibes *Acanthamoeba castellanii* (La Scola et al., 2001). Ce protozoaire est omniprésent dans l'eau salée ou douce, dans les sols humides ainsi que dans le sable sec (La Scola et al., 2001).

Plusieurs études ont mentionné que *C. burnetii* peut rester infectieuse et survivre une dispersion par aérosol sur au moins cinq kilomètres (Lukacova et al., 2002; van der Hoek et al., 2012b). Puis une étude expérimentale a démontré, dans un environnement fermé, que des aérosols contaminés par *C. burnetii* peuvent être présents jusqu'à au moins 14 jours suivant la parturition d'une brebis (Welsh et al., 1958).

Une étude a mis en évidence un possible rôle protecteur des précipitations qui augmentent l'humidité du sol ce qui causerait une diminution de la capacité d'aérosolisation de *C. burnetii* et donc de sa dissémination (Tissot-Dupont et al., 2004). Les auteurs sont arrivés à cette conclusion après avoir comparé les conditions météorologiques de deux périodes à un an d'intervalle dans une région du sud de la France; un temps sec et venteux a été observé pendant les mois qui ont précédé une incidence augmentée des cas de fièvre Q en 1998, alors qu'à la même période l'année suivante un temps venteux avec des précipitations abondantes a été rapporté et aucun cas n'a été observé dans les mois suivants (Tissot-Dupont et al., 2004).

1.1.2 Résistance aux conditions adverses

C. burnetii, sous sa forme de pseudo-spore, peut résister à des conditions adverses dans l'environnement ainsi que dans son hôte, incluant une résistance à plusieurs agents physiques,

chimiques et aux températures (Arricau-Bouvery et al., 2005a). Plusieurs études expérimentales présentées dans cette section ont utilisé, pour investiguer la résistance de *C. burnetii*, une suspension de cette bactérie provenant de l'homogénéisation d'embryons de poussins fortement infectés par celle-ci (Babudieri, 1959; Ransom et al., 1951).

1.1.2.1 Agents physiques

Une étude expérimentale a démontré que des organismes de *C. burnetii* sous forme d'un film fin et sec peuvent survivre une exposition de 30 Watts à une distance de 75 cm d'une lampe bactéricide pendant une heure (Babudieri, 1959). Contrairement à cette étude qui rapporte peu d'effet des rayons ultraviolets sur cette bactérie, Ransom et al. (1951) ont rapporté une inactivation complète de *C. burnetii* à la suite d'une exposition de 0.3 seconde aux rayons UV extrêmes (moins de 200 nm) d'une lampe puissante. Ce microorganisme peut également persister dans un pH d'au moins 4.5 (Baca et al., 1983), ce qui lui permet de survivre et de se répliquer dans les phagolysosomes de son hôte sous ses formes de SCV et LCV (Arricau-Bouvery et al., 2005a), et d'ainsi échapper à l'action de certains antibiotiques (Raoult et al., 2005). De plus, *C. burnetii* peut résister à la sécheresse, à la sonication, à la pression (> 50 000 psi; 1 psi = 6.89 kPa), ainsi qu'aux stress osmotique et oxydatif (Arricau-Bouvery et al., 2005a; Scott et al., 1989).

1.1.2.2 Agents chimiques

Quelques études expérimentales ont été réalisées dans les années 1950 sur la survie de *C. burnetii* à des agents chimiques possiblement utilisés à cette époque comme désinfectant en laboratoire ou sur des fermes. Celles-ci ont démontré que *C. burnetii* reste viable lorsqu'exposé à une concentration de 1% de formol pendant 24 heures (Ransom et al., 1951), mais ne résiste pas à une concentration de 0.5% de formol pendant 72 heures (Babudieri, 1959). Aussi, ce microorganisme

a résisté à une concentration de 1% de phénol pendant 24 heures, alors qu'une exposition à une concentration de 2% de phénol pendant 24 heures s'est avérée efficace (Ransom et al., 1951).

1.1.2.3 Températures

Plusieurs études expérimentales ont été réalisées pour déterminer la résistance de *C. burnetii* à la chaleur. Une d'entre elles a déterminé que cette bactérie peut survivre plus de 30 minutes à 50°C dans le lait et l'eau (Babudieri, 1959). Une autre étude a testé la survie de *C. burnetii* dans du lait entier de vache à différentes combinaisons de temps et de températures dans le matériel standard utilisé pour la pasteurisation (Enright et al., 1957). Cette étude a rapporté que *C. burnetii* peut y résister à une température de 62°C pendant 30 minutes, mais est détruit lorsque chauffé à 63°C pendant 30 minutes (Enright et al., 1957). Ce microorganisme peut également résister à plus haute température; moins de 15 secondes à 72°C dans le lait et l'eau selon Babudieri (1959). Les normes minimales thermiques en lien avec la pasteurisation au Canada sont de 30 minutes à 63°C et de 15 secondes à 72°C pour les produits à base de lait (Centre canadien d'information laitière, 1997). La pasteurisation effectuée selon les normes canadiennes serait donc efficace pour tuer ce microorganisme. Dans d'autres pays, des articles scientifiques mentionnent que les normes thermiques de pasteurisation ont été établies à partir des données de résistance à la chaleur rapportées pour *C. burnetii* puisque, parmi les agents d'importance pour la santé publique pouvant être retrouvés dans le lait, c'est celui ayant la plus haute résistance à la chaleur (Cerf et al., 2006; Juffs et al., 2007).

Tel que revue par Babudieri (1959), *C. burnetii* peut résister au froid; cette bactérie peut rester viable au moins deux ans à -20°C. En effet, Pinto (1952) a constaté que des organismes de *C. burnetii*, présents dans les cellules de sacs vitellins d'œufs infectés gardés sur glace à -20°C

pendant 610 jours, restaient viables et infectieux; transmis à de nouveaux œufs, ils donnaient d'excellentes cultures². Une étude expérimentale portant sur la survie de *C. burnetii* dans le sol a rapporté que son taux de survie augmente avec la diminution de la température (Evstigneeva et al., 2007).

1.2 Hôtes animaux et réservoirs

Coxiella burnetii a une distribution mondiale à l'exception de l'Antarctique et possiblement de la Nouvelle-Zélande (Arricau-Bouvery et al., 2005a; Greenslade et al., 2003). Il est supposé que cet agent bactérien ait été introduit antérieurement dans ce pays via l'importation d'animaux vivants infectés, mais qu'il ne s'y soit pas établi (Worthington, 2001). Maintenant, un résultat sérologique négatif à *C. burnetii* est nécessaire pour l'importation de ruminants et petits ruminants en Nouvelle-Zélande pour y prévenir l'introduction de cette bactérie. Ce microorganisme peut infecter une grande variété d'espèces animales, incluant de nombreux mammifères tels que les chèvres, les moutons, les vaches, les chats, les chiens, les rongeurs ainsi que des oiseaux domestiques et sauvages et des espèces reptiliennes (Honarmand, 2012; Woldehiwet, 2004; Yadav et al., 1979). Cette bactérie zoonotique peut également infecter l'Homme. Il est mentionné dans la littérature que les animaux sauvages (rongeurs, oiseaux, lapins, cerfs) sont le réservoir naturel de *C. burnetii* et que les animaux domestiques sont un réservoir secondaire (Maurin et al., 1999).

² Information traduite d'un article en portugais publié en 1952.

1.2.1 Prévalence animale à *C. burnetii* au Canada

Cette section rapporte des données de prévalence estimée au Canada chez la faune sauvage et les animaux domestiques ayant été les plus fréquemment impliqués dans des cas de fièvre Q, c'est-à-dire les bovins, caprins, ovins, chats et chiens. Elle vise à démontrer la présence de *C. burnetii* dans ces réservoirs qui peuvent représenter un risque d'infection pour la population humaine des différentes provinces canadiennes. Des tableaux résumés détaillant les estimés rapportés de prévalence dans chaque étude mentionnée sont présentés à la fin de cette section.

1.2.1.1 Faune sauvage

La faune sauvage comprend une vaste gamme d'hôtes de *C. burnetii* (Maurin et al., 1999). Une étude réalisée par Thompson et al. (2012) a estimé la prévalence de *C. burnetii* chez plusieurs espèces de rongeurs sauvages retrouvées dans un parc provincial en Ontario. Les prévalences variaient de 0 à 83% et étaient plus élevées chez les souris sylvestre (*Peromyscus maniculatus*) et les souris sauteuses des bois (*Napaeozapus insignis*) (Thompson et al., 2012). En Nouvelle-Écosse, Marrie et al. (1993) ont déterminé que l'infection à *C. burnetii* chez les lièvres d'Amérique (*Lepus americanus*) est importante, alors qu'elle est moins fréquente chez d'autres animaux sauvages retrouvés dans cette province. Consulter le tableau résumé 1.1 pour plus de détails sur les estimés de prévalence.

1.2.1.2 Bovin

Des prévalences assez hautes ont été estimées dans les troupeaux bovins de plusieurs provinces canadiennes. En Ontario, une séroprévalence beaucoup plus élevée (67%) a été rapportée au niveau des troupeaux bovins laitiers comparativement à ceux de boucherie (19%) (Lang, 1988). Des séroprévalences similaires d'anticorps contre les antigènes de phase I et de phase II (voir

section 1.5 Réponse immunitaire humorale à C. burnetii) de *C. burnetii* ont été estimées chez des bovins échantillonnés dans toute la province de la Nouvelle-Écosse; respectivement 24.2% et 23.8% (Marrie et al., 1985b). Une séroprévalence similaire d'anticorps de phase I (24.0%) a été observée parmi les bovins échantillonnés dans toute la province de Terre-Neuve, alors que la séroprévalence des anticorps de phase II était plus faible (9.3%) (Hatchette et al., 2002). Au Québec, plus précisément dans les régions du Bas-Saint-Laurent et de la Montérégie, des prévalences de 37.8% (IC à 95% : 26.8-49.6) et de 21.6% (IC à 95% : 12.9-32.7) ont été estimées au niveau du lait de réservoir de 74 élevages de bovins laitiers, respectivement par un test ELISA (détection d'anticorps de phase I et de phase II) et par PCR (détection de *C. burnetii*) (Turcotte, 2015). Consulter le tableau résumé 1.2 pour plus de détails sur les estimés de prévalence.

1.2.1.3 Caprin

En Nouvelle-Écosse et à Terre-Neuve, des séroprévalences d'anticorps assez faibles ont été rapportées chez les chèvres échantillonnées dans ces provinces; respectivement 3.5% et 3.1% pour les anticorps de phase I et 7.0% et 15.6% pour les anticorps de phase II (Hatchette et al., 2002; Marrie et al., 1985b). Des estimés plus élevés ont été observés en Ontario et au Québec. Effectivement, Meadows et al. (2015a) ont estimé, à partir de 76 élevages caprins situés dans la province de l'Ontario, une séroprévalence de troupeaux (au moins une chèvre du troupeau séropositive) de 63.2%, plus précisément, les séroprévalences de troupeaux étaient de 78.6% au niveau de ceux laitiers et de 44.1% au niveau de ceux de boucherie. Au niveau animal, la séroprévalence globale rapportée était de 32.5%, puis plus spécifiquement de 43.7% chez les chèvres laitières et de 10.8% chez les chèvres de boucherie (Meadows et al., 2015a). Dans la région du Bas-Saint-Laurent et de la Montérégie au Québec, des séroprévalences de 49.2% (IC à 95% : 25.6-72.7) et de 66.7% (IC à 95% : 22.3-95.7) ont été rapportées respectivement au niveau

des chèvres et au niveau des troupeaux de chèvres (laitières et de boucherie combinées) (Turcotte, 2015). Consulter le tableau résumé 1.2 pour plus de détails sur les estimés de prévalence.

1.2.1.4 Ovin

En Ontario en 1988, le sérum de brebis de 103 troupeaux sélectionnés aléatoirement a été testé pour la présence d'anticorps contre *C. burnetii*; environ 21% de ces troupeaux comprenaient au moins un mouton séropositif (Lang et al., 1991). Parmi les plus de 3000 moutons échantillonnés, seulement 1.5% présentait des anticorps contre les antigènes de phase I et de phase II de *C. burnetii* (Lang et al., 1991). En 2010, à partir de 72 élevages ovins situés en Ontario, Meadows et al. (2015b) ont estimé une séroprévalence de troupeaux (au moins un mouton du troupeau séropositif) de 48.6%. Au niveau animal, les séroprévalences rapportées chez les brebis laitières et les brebis de boucherie sont respectivement de 24.3% et de 10.2% (Meadows et al., 2015b). En 1998 dans la région du Bas-Saint-Laurent au Québec, une séroprévalence de 41% a été estimée chez les moutons testés individuellement et une séroprévalence de 89% a été rapportée au niveau des 46 troupeaux ovins investigués (Dolce et al., 2003). En 2011, dans les régions du Bas-Saint-Laurent et de la Montérégie de cette même province, une séroprévalence d'anticorps de phase I légèrement plus élevée a été estimée (49.2%), alors qu'une séroprévalence de troupeau plus faible (66.7%) basée sur un petit nombre de troupeaux (6) a été rapportée (Turcotte, 2015). En Nouvelle-Écosse, les anticorps de phase II contre *C. burnetii* ont été détectés dans 6.7% des ovins échantillonnés, alors qu'aucun anticorps de phase I n'a été détecté (Marrie et al., 1985b). À Terre-Neuve, Hatchette et al. (2002) ont rapporté dans les troupeaux ovins une séroprévalence d'anticorps de phase II de 3.1% en 1997 et de 23.5% en 1999 à partir d'un échantillon plus de huit fois plus petit. Consulter le tableau résumé 1.2 pour plus de détails sur les estimés de prévalence.

1.2.1.5 Chat

Dans plusieurs pays, les chats sont considérés comme étant des hôtes de *C. burnetii*. Au Canada, quelques études ont été menées dans les années 1980 et 1990 dans différentes provinces; en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard, au Nouveau-Brunswick et au Québec. La séroprévalence la plus élevée (28.1%) a été estimée dans la région de la Mauricie au Québec chez des chats domestiques (Vallières et al., 1996). Les séroprévalences d'anticorps de phase I et de phase II estimées en Nouvelle-Écosse (6% et 23%) et au Nouveau-Brunswick (4.8% et 19.2%) se sont avérées similaires chez les chats domestiques de ces provinces (Higgins et al., 1990; Marrie et al., 1988b; Marrie et al., 1985b). Finalement, les plus faibles séroprévalences ont été rapportées chez les chats domestiques de l'Île-du-Prince-Édouard (Marrie et al., 1985b). Consulter le tableau 1.3 pour plus de détails.

1.2.1.6 Chien

Les chiens semblent être des hôtes moins importants de *C. burnetii* au Canada. Effectivement, une étude réalisée en Nouvelle-Écosse en 1993 n'a identifié aucun chien domestique présentant des anticorps contre les antigènes de phase I ou de phase II de *C. burnetii* parmi ceux échantillonnés (Marrie et al., 1988b). Néanmoins, une chienne a été mise en cause comme source de la bactérie dans des cas de fièvre Q en 1994 dans une région semi-rurale de la Nouvelle-Écosse (Buhariwalla et al., 1996). Consulter le tableau 1.3 pour plus de détails.

Tableau 1.1 Résumé des prévalences de positivité à *C. burnetii* estimées chez des animaux sauvages au Canada¹

Référence	Province	Année	Espèce animale	Échantillon	Test	Nombre testé	Prévalence (%)	
(Thompson et al., 2012)	Ontario	2009	Souris sylvestre (<i>Peromyscus maniculatus</i>)	Écouvillon génital	qPCR (détection de <i>C. burnetii</i>)	71	76.1	
			Souris sauteuse des bois (<i>Napaeozapus insignis</i>)			30	83.3	
			Campagnol à dos roux (<i>Clethrionomys gapperi</i>)			18	≈ 18.0	
			Tamia rayé (<i>Tamias striatus</i>)			12	0.0	
			Écureuil roux (<i>Tamiasciurus hudsonicus</i>)			63	≈ 40.0	
			Petit polatouche			12	≈ 67.0	
			Grand polatouche (<i>Glaucomys sabrinus</i>)			24	≈ 39.0	
			(Marrie et al., 1993)			Nouvelle-Écosse	1975 à 1979	Lièvre d'Amérique (<i>Lepus americanus</i>)
Orignal (<i>Alces alces americana</i>)	243	Phase I: 16.5 Phase II: 11.5						
Raton laveur (<i>Procyon lotor</i>)	42	Phase I: 7.1 Phase II: 9.5						
Cerfs de Virginie (<i>Odocoileus virginianus</i>)	68	Phase I: 1.5 Phase II: 4.4						
Nouveau-Brunswick	Orignal (<i>Alces alces americana</i>)	113		Phases I ou II: 4.4				

qPCR : réaction en chaîne par polymérase quantitative; IFA : test d'immunofluorescence.

¹Les articles ont été obtenus sur la base de données MEDLINE en utilisant les mots-clés suivants : (*Coxiella burnetii* OR coxiellosis) AND (seroprevalence OR prevalence OR antibodies) AND (Quebec OR Canada OR Nova Scotia OR Newfoundland OR New Brunswick) AND (wildlife OR animal).

Tableau 1.2 Résumé des séroprévalences d’anticorps contre les antigènes de phase I et/ou de phase II de *C. burnetii* estimées chez des animaux domestiques (bovin, caprin, ovin) les plus communément impliqués dans des cas de fièvre Q au Canada¹

Référence	Province (région)	Année	Espèce	Type de production	Test	Nombre testé	Prévalence (%)	
							Phase I	Phase II
(Lang, 1988)	Ontario	1984	Troupeau bovin ²	Laitière	ELISA	200	--	67.0
						27	--	19.0
(Marrie et al., 1985b)	Nouvelle-Écosse	1982	Bovin	n. d.	IFAT	214	24.2	23.8
			Caprin			29	3.5	7.0
			Ovin			329	0.0	6.7
(Lang et al., 1991)	Ontario	1988	Ovin	n. d.	ELISA	3765		1.5
			Troupeau ovin ²			103		21.4
(Dolce et al., 2003)	Québec (Bas-Saint-Laurent)	1998	Ovin	n. d.	CFT	334		41
			Troupeau ovin ²			46		89
(Hatchette et al., 2002)	Terre-Neuve	2000-2001	Bovin	n. d.	IFAT	75	24.0	9.3
		2000	Caprin			64	3.1	15.6
		1997	Ovin			293	0.0	3.1
		1999-2000	Ovin			34	0.0	23.5
(Turcotte, 2015)	Québec (Montérégie et Bas-Saint-Laurent)	2011	Caprin	Laitière et boucherie	ELISA	75	49.2 (25.6-72.7) ³	
			Ovin			344	33.2 (22.6-43.7) ³	
			Troupeau caprin ²			6	66.7 (22.3-95.7) ³	
			Troupeau ovin ²			24	70.8 (48.9-87.4) ³	
(Meadows et al., 2015a)	Ontario	2010-2012	Caprin	Laitière	ELISA	1447		43.7
				Boucherie		748		10.8
				Laitière		42		78.6
				Boucherie		34		44.1
(Meadows et al., 2015b)	Ontario	2010-2012	Ovin	Laitière	ELISA	744		24.3
				Boucherie		1619		10.2
				Laitière		22		63.6
				Boucherie		50		42.0

ELISA : test immuno-enzymatique; n. d. : non déterminé; IFAT : test d'immunofluorescence indirecte;

¹Les articles ont été obtenus sur la base de données MEDLINE en utilisant les mots-clés suivants : (Coxiella burnetii OR coxiellosis) AND (seroprevalence OR prevalence OR antibodies) AND (Quebec OR Canada OR Nova Scotia OR Newfoundland OR New Brunswick) AND (animal OR ruminant OR cattle OR goat OR sheep OR cat OR dog OR bovine OR caprine OR ovine). Les références des articles lus ont été parcourues pour trouver d'autres études pertinentes.

²Un troupeau est considéré positif lorsqu'il comprend au moins un animal séropositif.

³Intervalle de confiance à 95%

Tableau 1.3 Résumé des séroprévalences d'anticorps contre les antigènes de phase I et/ou de phase II de *C. burnetii* estimées chez des animaux domestiques (chats et chiens) les plus communément impliqués dans des cas de fièvre Q au Canada¹

Référence	Province (région)	Année	Espèce	Caractéristique	Test	Nombre testé	Prévalence (%)	
							Phase I	Phase II
(Marrie et al., 1985b)	Nouvelle-Écosse	1983	Chat	En santé	IFAT	216	6.0	24.1
			Chien	En santé		447	0.0	0.0
(Higgins et al., 1990)	Nouveau-Brunswick Île-du-Prince-Édouard	1988	Chat	Consultation vétérinaire pour raisons variées	IFAT	104	4.8	19.2
			Chat	Sujets d'un projet sur le FeLV		97	7.2	7.2
(Vallières et al., 1996)	Québec (Mauricie)	ND	Chat	82% (161/196) ayant accès à l'extérieur	IFAT	196	--	28.1
					CFT	184	--	17.4

IFAT : test d'immunofluorescence indirecte; FeLV : virus de la Leucémie féline; CFT : test de fixation du complément;

¹Les articles ont été obtenus sur la base de données MEDLINE en utilisant les mots-clés suivants : (Coxiella burnetii OR coxiellosis) AND (seroprevalence OR prevalence OR antibodies) AND (Quebec OR Canada OR Nova Scotia OR Newfoundland OR New Brunswick) AND (animal OR ruminant OR cattle OR goat OR sheep OR cat OR dog OR bovine OR caprine OR ovine). Les références des articles lus ont été parcourues pour trouver d'autres études pertinentes.

1.3 Arthropodes

Étant donné la similarité de *C. burnetii* avec les bactéries de la famille des Rickettsies et vu que les rickettsioses se transmettent par des arthropodes, de nombreuses études, datant majoritairement des années 1950, ont investigué la présence de *C. burnetii* dans les tiques (Babudieri, 1959). Plusieurs espèces de tiques naturellement infectées par cet agent ont été identifiées en Afrique, en Amérique, en Asie, en Europe ainsi qu'en Océanie (Babudieri, 1959). Suivant ces trouvailles, une hypothèse a été émise que les tiques auraient permis la circulation de *C. burnetii* entre les animaux sauvages et domestiques, et aurait aidé au maintien de cette bactérie (Hirai et al., 1998; Pascucci et al., 2015). En effet, plusieurs études expérimentales plus récentes ont démontré que certaines espèces de tiques (*Dermacentor andersoni*, *Haemaphysalis humerosa*, *Hyalomma aegyptium*, *H. asiaticum*, *Ixodes holocyclus*, *Ornithodoros hermsi*, *O. moubata*) peuvent être des vecteurs compétents pour cet agent pathogène; elles peuvent devenir porteuses de la bactérie après leur passage sur un animal et puis la transmettre à d'autres mammifères ainsi que la répandre dans l'environnement par leurs fèces (Duron et al., 2015; Sprong et al., 2012) qui contiennent une forte concentration de la bactérie (Hirai et al., 1998; Lang, 1990). Selon Babudieri, la concentration de ce microorganisme dans les fèces des tiques *Rhipicephalus sanguineus* peut atteindre jusqu'à 10^8 organismes par gramme de fèces (Babudieri, 1959; Jones et al., 2006). La transmission transovarienne démontrée chez les tiques *Dermacentor andersoni* et suspectée chez quelques autres espèces de tiques (*Haemaphysalis humerosa* et *Ornithodoros moubata*) leur permettrait de transférer cet agent bactérien sur plusieurs générations sans nécessiter d'infecter un vertébré (Davis, 1943; Duron et al., 2015; Parker et al., 1938; Smith, 1940). Ce mode de transmission se produit toutefois rarement pour *C. burnetii*, contrairement aux bactéries *Coxiella*-like (Toman et al., 2012). Cela étant dit, même si certaines tiques sont

identifiées comme des vecteurs compétents dans des conditions de laboratoires, elles peuvent avoir une faible capacité vectorielle et peuvent transmettre inefficacement *C. burnetii* en nature (Duron et al., 2015). Également, il est à noter que la découverte des bactéries *Coxiella*-like rend controversée l'importance du rôle des tiques dans l'écologie de la fièvre Q (Duron et al., 2015). Effectivement, une revue de la littérature effectuée en 2015 rapporte que plusieurs études peu rigoureuses visant à déterminer la prévalence de *C. burnetii* dans des tiques ont pu conclure à tort à la présence de *C. burnetii*, après avoir confondu cette bactérie avec des bactéries *Coxiella*-like lors de l'identification basée sur des observations morphologiques ou colorations (Duron et al., 2015). Similairement, il a été démontré que le marqueur le plus fréquemment retrouvé dans les tiques infectées par des bactéries *Coxiella*-like est le transposon *IS1111-like* qui est identique à 90% au transposon *IS1111*, élément ciblé dans les études épidémiologiques visant à déterminer la prévalence de *C. burnetii* dans les tiques (Duron et al., 2015; Elsa et al., 2015). Les bactéries *Coxiella*-like ressemblent à *C. burnetii*, mais sont écologiquement distinctes et ne semblent pas posséder de gènes de virulence (Duron et al., 2015). La prévalence des tiques naturellement infectées par *C. burnetii* est beaucoup plus basse que celle des *Coxiella*-like (Toman et al., 2012). Une prévalence s'apparentant à 100% est rapportée pour les *Coxiella*-like dans plusieurs espèces de tiques en se basant sur un gène qui permet de distinguer les deux (Duron et al., 2015), alors qu'une prévalence de 0 à 37.6% a été rapportée pour *C. burnetii* qui a été identifiée par génotypage suivant un résultat de PCR positif (Mediannikov et al., 2010; Toman et al., 2012).

Peu de temps après les découvertes de *C. burnetii* et du possible rôle vectoriel des tiques pour cet agent, des études ont été effectuées pour déterminer si d'autres arthropodes joueraient un rôle d'hôte intermédiaire ou de vecteur pour ce microorganisme (Lang, 1990). Parmi les études réalisées aux États-Unis et en Australie, aucune n'a rapporté avoir isolé la bactérie des arthropodes

suivants : poux, puces (*Pulex irritans*, *Echidnophaga gallinacea*, *Diamanus montanus*), mites (*Liponyssus bursa*, *Gohiera fusca*, *Histiosoma ssp.*, *Atridolaelaps ssp.*, *Bdellonyssus bagoti*), moustiques (*Culex quinquefasciatus*, *C. tarsalis*, *C. Stigmatosoma*, *Aedes spp.*, *Anopheles freeborni*), et mouches (*Melophagus ovinus*, *Musca domestica*, *Siphona irritans*, *Haematobia serrata*, *Stomoxys calcitrans*, *Oestrus ovis*, *Chrysops spp.*) (Clark et al., 1951; Huebner et al., 1948; Lang, 1990). Toutefois, des chercheurs ont rapporté avoir isolé *C. burnetii* de poux en Afrique (Babudieri, 1959), de mites (*Bdellonyssus bacoti*) et de poux (*Dermanyssus gallinae*) en Russie (Babudieri, 1959), de mouches (respectivement *Ornithomya biloba* et *Hippobosca equina*) en Tchécoslovaquie (Raska et al., 1956) et en Roumanie (Combiesco, 1957), et de mouches (*Musca domestica*) lors d'une étude expérimentale (Philip, 1948). La présence de *C. burnetii* a été déterminée en injectant les arthropodes broyés dans des cochons d'Inde et en confirmant par la suite l'infection chez l'animal par sérologie, présence d'infection (fièvre) ou de lésions pathologiques (Philip, 1948; Raska et al., 1956). Ceci n'élimine pas une possible contamination externe de ces arthropodes (Babudieri, 1959; Raska et al., 1956). La présence de la bactérie dans ces arthropodes n'a donc pas été démontrée et leur capacité de transmission non plus.

1.4 Cycle écologique et modes de transmission de *C. burnetii*

Le cycle de *C. burnetii* est bien établi dans les populations d'animaux domestiques (Hirai et al., 1998); le maintien de l'infection dans les élevages de ruminants se fait principalement par la transmission de la bactérie entre les animaux, de façon directe ou via l'ingestion ou l'inhalation d'aérosols provenant de l'environnement contaminé (Lang, 1990). Les chiens ayant accès à une ferme peuvent également s'infecter en consommant des placentas ou du lait de ruminants contaminés ou par inhalation d'aérosols provenant de produits et sécrétions dispersés dans l'environnement par des ruminants infectés (Maurin et al., 1999). Bien que les tiques et les

animaux sauvages ne soient pas un élément nécessaire au maintien du cycle de *C. burnetii* chez les animaux domestiques, ces premiers auraient été à l'origine de la propagation de cette bactérie aux animaux domestiques (Babudieri, 1959; Hirai et al., 1998). En effet, même si la prévalence de *C. burnetii* dans les tiques a été surestimée, il est tout de même suggéré que les tiques peuvent occasionnellement transmettre la bactérie aux vertébrés (Duron et al., 2015). Aussi, il a été rapporté que les chats sauvages européens (*Felis silvestris*) peuvent être une source d'infection animale à *C. burnetii* pour les animaux vivants à proximité de la faune (Candela et al., 2017).

Pour ce qui est des humains, leurs principales sources d'infection par *C. burnetii* sont les ruminants, c'est-à-dire les chèvres, les moutons et les vaches (Hirai et al., 1998; Woldehiwet, 2004). Un contact direct avec les sécrétions biologiques de ces animaux infectés peut entraîner une infection à *C. burnetii*; cependant, un contact indirect avec des aérosols ou du matériel contaminés peut également entraîner une infection (Woldehiwet, 2004). En effet, cette bactérie peut être disséminée dans l'environnement par des objets inanimés contaminés comme des vêtements, des cheveux, de la laine, de la poussière ou encore de la paille (Welsh et al., 1958). En 1986, un cas a été rapporté d'une femme et d'un enfant infectés par *C. burnetii* suite au contact avec les vêtements de travail du mari/père dans la période où il assistait des agnelages (Mann et al., 1986). Ce microorganisme peut également être dispersé dans l'environnement par le vent; dans plusieurs éclosions de fièvre Q, c'est le vent qui aurait propagé la bactérie sur quelques kilomètres à partir d'élevages de petits ruminants (Gyuranecz et al., 2014; O'Connor et al., 2015; van der Hoek et al., 2012b). Les animaux de compagnie, tels que les chats et les chiens, sont également, mais dans une moindre mesure, une source d'infection humaine à *C. burnetii* (Buhariwalla et al., 1996; Langley et al., 1988). En effet, quelques cas sont rapportés de gens ayant développé la fièvre Q après avoir été en contact avec des chattes parturientes ou des chatons

nouveau-nés (Marrie et al., 1988a; Marrie et al., 1988b). Plus rarement, les chiens transmettent *C. burnetii* aux humains. Par exemple, trois cas de fièvre Q ont été rapportés dans une famille qui avait assisté la parturition de leur chienne qui chassait et consommait des lapins sauvages (Buhariwalla et al., 1996). Les chiens sont moins souvent impliqués dans la transmission de ce microorganisme aux humains comparativement aux chats; une hypothèse rapportée à ce sujet est que les chiens présentent un comportement de prédation (mode d'infection) moins actif que les félins (Webster et al., 1995).

C. burnetii peut aussi se transmettre aux humains par ingestion de produits laitiers crus ou d'aliments contaminés (Woldehiwet, 2004); cependant, ce mode de transmission est beaucoup moins fréquent (Gale et al., 2015). Cette transmission se fait principalement via le lait de vache et de chèvre, puisque les brebis excrètent peu la bactérie dans leur lait (Astobiza et al., 2010; Joulié et al., 2015; Rodolakis et al., 2007). Le risque est plus élevé suivant la consommation de lait non pasteurisé comparativement à l'ingestion de fromages non pasteurisés contaminés (Gale et al., 2015). L'ingestion de lait cru peut entraîner une séroconversion et possiblement mener au développement de la maladie (Rodolakis, 2009). Plusieurs cas de fièvre Q avec l'ingestion de produits laitiers non pasteurisés comme mode de transmission suspecté ont été rapportés aux États-Unis et en Angleterre (Brown et al., 1968; Signs et al., 2012). Cependant, une étude réalisée en 1963 a démontré que l'ingestion d'organismes viables de *C. burnetii* dans le lait peut entraîner une augmentation du taux d'anticorps, sans toutefois que les personnes exposées ne développent des signes cliniques détectables de fièvre Q (Benson et al., 1963). Similairement, une étude effectuée en 1949 dans laquelle 11 volontaires ont ingéré de la nourriture contaminée par *C. burnetii* a rapporté que deux de ceux-ci ont développé une réponse immunitaire à cet organisme sans présenter de signes cliniques (Fonseca F, 1949). Les auteurs de cette étude ont conclu que la

fièvre Q ne peut être acquise en consommant de la nourriture contaminée par cette bactérie, exceptée peut-être si la souche ingérée est très virulente (Fonseca F, 1949).

Il n'y a que très peu de cas de fièvre Q rapportés qui résultent d'un contact avec des animaux sauvages (Hirai et al., 1998). En Allemagne, un homme a développé la fièvre Q après avoir été en contact avec des cadavres de cerfs (Schleenvoigt et al., 2015). Par la suite, au Canada, quatre personnes ayant été exposées à des lapins sauvages ont développé une pneumonie atypique et présentaient des anticorps contre *C. burnetii* (Marrie et al., 1986). En Guyane française, les animaux sauvages tels que les rongeurs semblent avoir un rôle plus important dans la transmission de *C. burnetii* aux humains (Gardon et al., 2001). Aussi, une étude réalisée en Espagne a mentionné que les chats sauvages européens (*Felis silvestris*) sont une source potentielle d'infection humaine à *C. burnetii* dans les régions où cette population vit à proximité de la faune (Candela et al., 2017).

Il a également été rapporté que plusieurs personnes ayant reçu un traitement de thérapie à cellule vivante, qui consiste à injecter dans les muscles des cellules provenant d'un fœtus animal (normalement le mouton) dans le but d'améliorer la santé du patient, ont par la suite développé la fièvre Q (Robyn et al., 2015).

Certains soupçonnent que *C. burnetii* peut se transmettre de façon percutanée ou par piqûre de tiques chez l'humain, puisque ces modes de transmission ont été identifiés comme possibles moyens d'infection dans quelques rares cas de fièvre Q. Par exemple, chez un homme qui a écrasé des tiques entre ses doigts et qui a par la suite développé la fièvre Q ou encore chez quelques personnes qui ont développé la fièvre Q après avoir été piquées par une tique (Beaman et al., 1989; Eklund et al., 1947; Nett et al., 2012). Dans ces cas, aucun contact avec des ruminants n'a

été rapporté, cependant la transmission par aérosol n'a pas pu être exclue comme mode d'infection. La persistance de *C. burnetii* dans l'environnement ainsi que sa capacité d'aérosolisation et de dispersion dans l'air font en sorte qu'une infection par inhalation d'aérosols contaminés ne peut jamais être éliminée comme mode d'infection probable lors de cas de fièvre Q, c'est en partie pourquoi le rôle des tiques dans la transmission de *C. burnetii* aux humains ne reste qu'une supposition.

La transmission de *C. burnetii* peut aussi se produire entre humains. Toutefois, ce mode de transmission de personne à personne n'est pas très fréquent et semble seulement impliqué dans des cas isolés de fièvre Q (Welsh et al., 1958). Un cas a été rapporté d'une femme enceinte ayant contracté la fièvre Q après un séjour à l'hôpital; elle partageait sa chambre et une toilette avec une autre femme enceinte infectée par *C. burnetii*. Il a été suspecté que la femme se serait contaminée par des aérosols provenant des sécrétions vaginales de la femme infectée (Amit et al., 2014). Un cas de fièvre Q par transmission sexuelle a été mentionné en Australie, dans lequel aucun facteur de risque autre que la relation sexuelle de l'homme infecté et la femme n'a pu être identifié comme mode de transmission (Milazzo et al., 2001). En 1988, un cas de transmission de fièvre Q suite à une transplantation de moelle osseuse a aussi été rapporté (Kanfer et al., 1988). Des cas de transmission de *C. burnetii* à du personnel d'hôpital comme un pathologiste ou un obstétricien ont également été mentionnés dans la littérature (Harman, 1949; Raoult et al., 1994; Weber et al., 2001).

De plus, une transmission verticale serait possible chez les femmes enceintes infectées par *C. burnetii* (Marrie, 1990). Suite à l'avortement d'une femme infectée par *C. burnetii*, cette bactérie a été isolée du placenta et de plusieurs organes du fœtus (Raoult et al., 1994). La mort

fœtale semble donc pouvoir survenir secondairement à une infection du fœtus et pas seulement à la suite d'une insuffisance placentaire (Raoult et al., 1994).

Se référer à la figure 1.1 pour voir une illustration résumant les différents modes de transmission de *C. burnetii* entre les réservoirs sauvage et domestique de la bactérie et les humains.

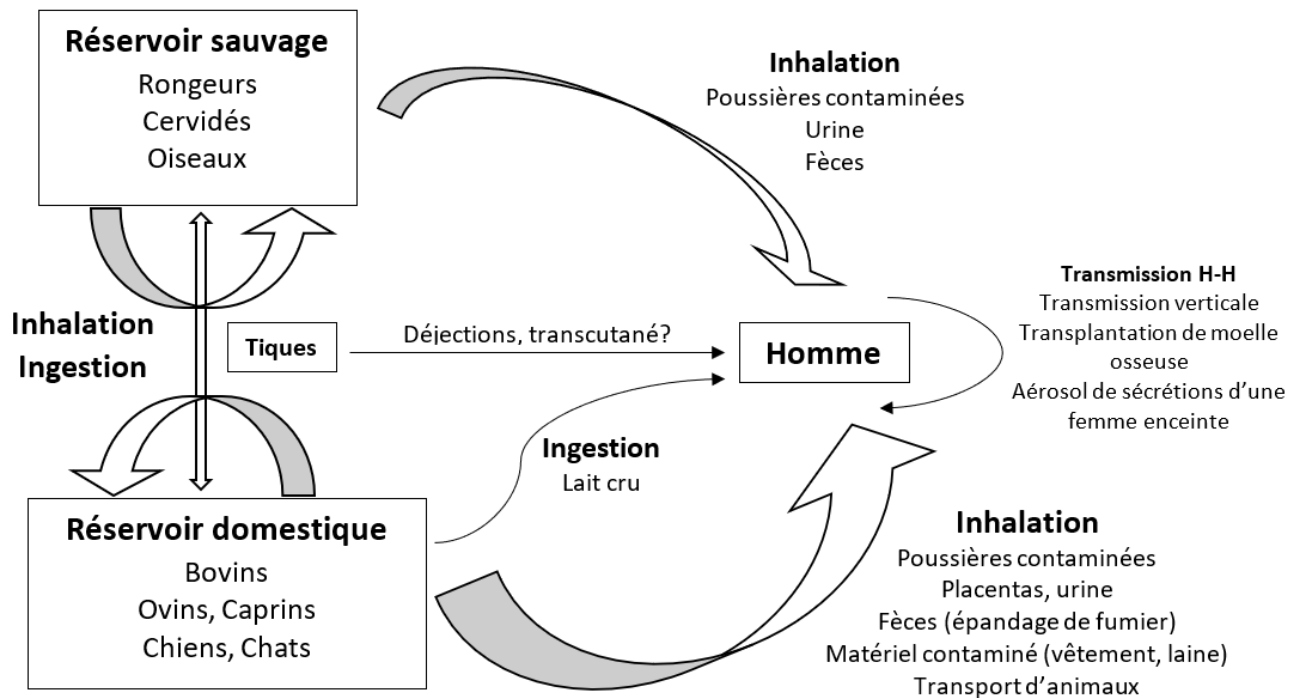


Figure 1.1 Schéma des divers modes de transmission de *Coxiella burnetii* entre les différents réservoirs de la bactérie et l'Homme. La taille des flèches fournit une indication semi-quantitative (selon l'interprétation de l'auteure basée sur une revue de la littérature) de l'importance des différents risques de transmission.

1.5 Réponse immunitaire humorale à *C. burnetii*

1.5.1 Animale

Il existe peu de connaissances sur la réponse immunitaire se produisant chez les ruminants à la suite d'une infection à *C. burnetii* (H. I. J. Roest et al., 2013). Une étude effectuée chez les vaches

laitières a démontré que celles-ci présentaient une réponse immunitaire humorale aux deux phases antigéniques de *C. burnetii* et que les anticorps de phase II étaient habituellement ceux présents suivant une infection primaire à cet agent bactérien (Bottcher et al., 2011). Chez des chèvres gestantes inoculées par voie intranasale, il a été rapporté que les anticorps de phase II augmentent drastiquement de la deuxième jusqu'à la quatrième semaine post-infection, par la suite les IgM diminuent graduellement alors que les IgG continuent d'augmenter jusqu'à la dixième semaine post-infection puis redescendent graduellement (H. I. J. Roest et al., 2013). Pour ce qui est des anticorps de phase I, ils augmentent environ de la sixième jusqu'à la neuvième semaine post-infection, puis se stabilisent (H. I. J. Roest et al., 2013). Ces anticorps semblent persister suivant une infection, puisqu'une étude effectuée dans des troupeaux caprins présentant des avortements à *C. burnetii* a rapporté que 68% (17/25) présentaient des taux détectables d'anticorps contre les antigènes de ce microorganisme 10 mois après leur avortement (Berri et al., 2007).

1.5.2 Humaine

Coxiella burnetii exprime deux phases antigéniques distinctes; des antigènes de phase I (phase virulente) et de phase II (phase avirulente) (Anderson et al., 2013; Nielsen et al., 2012). Les humains produisent une réponse immunitaire aux deux phases. Lors d'une infection aiguë, les anticorps contre les antigènes des deux phases sont générés, mais les anticorps de phase II sont présents à un taux plus élevé que ceux de phase I (Nielsen et al., 2012). Il a été rapporté que ce sont les IgM contre les anticorps de phase II qui augmentent en premier, puis les IgG contre les anticorps de phase II (Nielsen et al., 2012). Cependant, plusieurs mentionnent que les IgG et IgM de phase II apparaissent presque simultanément (Anderson et al., 2013; Maurin et al., 1999). Chez l'humain, les anticorps de phase II peuvent être détectés dès 7 à 15 jours suivant l'apparition des signes cliniques (Anderson et al., 2013), mais chez la majorité des gens ces anticorps sont

déTECTABLES 3 à 4 semaines après l'apparition des symptômes (Maurin et al., 1999). Par la suite, bien qu'en déclin, les anticorps de phase II peuvent rester détectables pendant des années (Nielsen et al., 2012), et ce, indépendamment du fait que l'infection primaire ait été symptomatique ou non (Anderson et al., 2013). Les IgM et surtout les IgG contre les antigènes de phase I augmentent après ceux de phase II et généralement à des taux plus faibles que ceux de phase II (Wielders et al., 2015). Chez l'humain, les anticorps de phase I peuvent être détectés dès le deuxième mois suivant l'infection (Maurin et al., 1999). De plus, les IgG de phase I peuvent persister plusieurs années après l'infection primaire (Marmion et al., 2005), alors que les IgM de phase I sont les anticorps qui déclinent le plus rapidement parmi les quatre (Wielders et al., 2015). Un modèle, basé sur les données disponibles suite à l'éclosion de fièvre Q survenue aux Pays-Bas, rapporte une grande variation individuelle au niveau du moment de l'apparition des anticorps, du moment de leur pic, de la magnitude de leur pic ainsi que de leur temps de décroissance (Tableau 1.4) (Wielders et al., 2015). Néanmoins, il mentionne qu'en général les taux d'anticorps augmentent de beaucoup très rapidement au début de la réponse et qu'ils déclinent lentement sur une longue période par la suite (Wielders et al., 2015). Les temps de demi-vie les plus longs, environ 21 mois et 30 mois, ont été rapportés respectivement pour les IgG de phase I et de phase II, suggérant que ces deux anticorps peuvent être détectés lors d'une infection persistante à *C. burnetii* (Wielders et al., 2015).

Tableau 1.4 Estimation médiane et intervalle de confiance à 95% du temps d'apparition (délai entre l'apparition des symptômes et l'apparition de la réponse sérologique), temps du pic (délai entre l'apparition des symptômes et l'apparition du titre maximal), magnitude du titre au pic et du temps de demi-vie du pic (temps nécessaire pour réduire le titre maximal à la moitié du pic) pour les anticorps IgG et IgM des phases I et II dirigés contre *Coxiella burnetii*³

Anticorps	Temps d'apparition (jours) Médiane (IC à 95%)	Temps du pic (jours) Médiane (IC à 95%)	Titre au pic (unités d'IFA) Médiane (IC à 95%)	Temps de demi-vie (jours) Médiane (IC à 95%)
IgG phase I ^a	29 (0-185)	42 (0-198)	141 (6-3.5 x 10 ⁴)	650 (17-8.7 x 10 ⁴)
IgG phase II ^a	5 (0-182)	18 (0-196)	2120 (69-1.2 x 10 ⁶)	937 (44-7.1 x 10 ³)
IgM phase I ^b	17 (0-209)	76 (17-253)	245 (2-2.9 x 10 ⁵)	122 (12-1.6 x 10 ³)
IgM phase II ^b	14 (0-205)	47 (8-237)	580 (28-4.3 x 10 ⁴)	400 (25-6.4 x 10 ³)

IFA : test d'immunofluorescence; IC à 95% : intervalle de confiance.

^a Nombre de sujets : 2321; nombre d'observations : 9083.

^b Nombre de sujets : 2124; nombre d'observations : 3260.

³ Réimprimé (et traduit de l'anglais) de *Epidemics*, Vol 13, C.C.H. Wielders, P.F.M. Teunis, M.H.A. Hermans, W. van der Hoek, P.M. Schneeberger, Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels, Pages 37-43, Copyright (2019), avec la permission de Elsevier.

1.6 Méthodes diagnostiques

1.6.1 Chez l'animal

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une méthode diagnostique utilisée pour diagnostiquer un avortement causé par *C. burnetii* (Hazlett et al., 2013) ou déterminer le statut excréteur d'un ruminant (Berri et al., 2007; Rodolakis et al., 2007). Cette méthode vise à identifier la bactérie recherchée dans un échantillon en ciblant une séquence de nucléotides spécifique à celle-ci (Frangoulidis et al., 2012). Toutefois, la bactérie peut être présente dans un tissu d'avortement par exemple, sans nécessairement en être la cause, donc le diagnostic devrait également être basé sur la présence de lésions ainsi que sur l'historique du troupeau (Hazlett et al., 2013). La PCR en temps réel (qPCR) peut également être utilisée pour quantifier la charge bactérienne retrouvée dans un échantillon (Hazlett et al., 2013). Pour identifier une infection active ou passée chez un animal, une méthode diagnostique sérologique de détection des anticorps est plutôt utilisée; soit le test d'immunofluorescence (IFA), la méthode immuno-enzymatique (ELISA) et le test de fixation du complément (CFT) (Arricau-Bouvery et al., 2005a). Étant plus laborieux que les autres tests, l'IFA est moins fréquemment utilisé dans un contexte animal vu le grand nombre d'échantillons souvent testé (Arricau-Bouvery et al., 2005a). Le CFT serait moins sensible que l'IFA et l'ELISA pour détecter des anticorps en phase aiguë d'une infection à *C. burnetii* dans le sérum de petits ruminants, donc il détecterait moins bien les anticorps de phase II (Kovacova et al., 1998). Puis, l'ELISA serait plus sensible que l'IFA pour détecter des anticorps en phase aiguë et en phase persistante dans le sérum de petits ruminants, alors que l'ELISA et l'IFA offriraient des résultats similaires dans le sérum de bovins (Kovacova et al., 1998).

Chez les ruminants, une dichotomie entre l'excrétion de *C. burnetii* et le statut sérologique de l'animal face à cet agent a été observée par plusieurs (Arricau-Bouvery et al., 2003; Courcoul et

al., 2011; de Cremoux et al., 2012b; Guatteo et al., 2007; Rousset et al., 2009). Rousset et al. (2009) ont investigué ce phénomène chez des chèvres et ont rapporté que 25%, 24% et 39% des femelles excrétrices de *C. burnetii* étaient séronégatives aux anticorps contre cette bactérie respectivement par ELISA, IFA et CFT (Rousset et al., 2009). L'inverse a également été rapporté, c'est-à-dire des animaux séropositifs qui n'excrètent pas la bactérie (Guatteo et al., 2012). C'est pourquoi le statut sérologique d'un animal ne devrait pas être utilisé comme indicateur de son excrétion (de Cremoux et al., 2012b; Rousset et al., 2009).

1.6.2 Chez l'humain

Puisque les manifestations cliniques de cette maladie sont peu spécifiques (Schneeberger et al., 2010) et en raison de la difficulté posée par la mise en évidence de l'agent en laboratoire (Eldin et al., 2017), le diagnostic sérologique est communément utilisé pour détecter une infection par *C. burnetii*. En effet, le diagnostic d'un cas de fièvre Q est déterminé par la présence d'un taux d'anticorps élevé contre cet agent en combinaison avec la présence de signes cliniques compatibles, ou par une augmentation du titre d'anticorps entre deux séra appariés (Anderson et al., 2013). Aussi, pour les études de séoprévalences d'infection à *C. burnetii*, la détection des anticorps les plus persistants (IgG) est la méthode de choix (Wielders et al., 2015). Plusieurs tests sérologiques sont disponibles; l'IFA qui est souvent considéré comme la méthode de référence mais qui n'est pas un vrai « gold standard », l'ELISA et le CFT (Blaauw et al., 2012; Wegdam-Blans et al., 2012b). La PCR est également utilisée pour détecter l'ADN de *C. burnetii* dans le sang ou divers tissus (Eldin et al., 2017). Il a été démontré que la PCR tend à être positive dans la phase aiguë de l'infection; lorsqu'aucune réponse immunitaire n'est encore présente ou lorsque seulement les IgM de phase II sont présentes (Schneeberger et al., 2010). Puis, la PCR tend à être négative lorsque les IgG contre les antigènes de phase II sont présentes (Schneeberger et al.,

2010). Effectivement, la PCR, qui détecte l'ADN de *C. burnetii*, tend à être moins efficace plus la réponse immunitaire humorale se développe puisque cette dernière tend à éliminer les organismes de *C. burnetii* en circulation (Oyston et al., 2011). La PCR serait donc un bon moyen de confirmer une infection par *C. burnetii* en phase aiguë, plus précisément sur un échantillon récolté dans les deux semaines suivant le développement de la maladie (Wegdam-Blans et al., 2012b).

Une étude effectuée par Slaba et al. (2005) a révélé que l'ELISA et l'IFA sont similairement efficaces pour détecter les anticorps des phases I et II dans des sérums de personnes en phase aiguë de fièvre Q, alors que le CFT possède une faible sensibilité relative à l'ELISA et à l'IFA surtout vis-à-vis des anticorps de phase I. Cette étude a également démontré que l'IFA possède de meilleures sensibilité et spécificité relatives à l'ELISA pour détecter les IgG de phase II puis de phase I que pour détecter les IgM des deux phases (Slaba et al., 2005). Les auteurs de cette étude ont conclu que l'équilibre entre la sensibilité et la spécificité de l'IFA est bon pour détecter les anticorps de phase II et satisfaisant pour détecter les anticorps de phase I (Slaba et al., 2005). Ils mentionnent également que l'IFA et l'ELISA sont de bonnes méthodes pour dépister les anticorps contre *C. burnetii* dans le sérum et ils recommandent qu'un résultat positif déterminé avec une méthode soit confirmé par l'autre méthode (Slaba et al., 2005) pour augmenter la spécificité de la méthode utilisée.

Quant à elle, l'étude réalisée par Wegdam-Blans et al. (2012b) a démontré que l'IFA détecte plus fréquemment les IgG et IgM de phase II que l'ELISA, ainsi que les IgG de phase I comparativement à l'ELISA et au CFT à différents temps; au moment du diagnostic de fièvre Q aiguë basé sur la présentation clinique et une PCR positive, puis 3, 6 et 12 mois après le diagnostic. Malgré un déclin, celui-ci étant plus lent pour les IgG, les IgM et IgG de phase II ont été détectées

chez une grande proportion des cas de cette étude 12 mois après le diagnostic, plus spécifiquement dans 83.5% des cas avec l'IFA et dans 62.2% des cas avec l'ELISA (Wegdam-Blans et al., 2012b). La persistance de ces anticorps signifie que le test d'un seul sérum rapportant la présence des IgM et IgG de phase II peut être compatible avec une infection aiguë ou une ancienne infection (Wegdam-Blans et al., 2012b). C'est pourquoi le diagnostic de la fièvre Q aiguë se fait soit suite à une séroconversion, soit suite à une augmentation du taux d'anticorps de quatre fois (Schneeberger et al., 2010). Dans cette étude, l'IFA a confirmé plus de cas basé sur la détection des IgG de phase II dans des séra appariés (temps 0 et 3 mois plus tard) que l'ELISA et le CFT, mais les différences rapportées sont non significatives (Wegdam-Blans et al., 2012b). Les auteurs recommandent l'utilisation de l'IFA lorsqu'une sensibilité élevée est recherchée (Wegdam-Blans et al., 2012b). Ils mentionnent aussi que dans des situations où un nombre important de sérums doit être testé, l'IFA devrait être utilisé en combinaison avec l'ELISA, plus précisément un dépistage avec l'ELISA devrait être fait, puis les séra avec un résultat négatif devraient être testés par IFA (Wegdam-Blans et al., 2012b) pour augmenter la sensibilité de la méthode utilisée.

L'étude de Blaauw et al. (2012) a démontré que l'ELISA a une meilleure sensibilité relative à l'IFA pour détecter les IgM de phase II lors d'une infection récente que pour détecter les IgG de phase II en phase de convalescence. La spécificité relative à l'IFA de l'ELISA s'est avérée similaire dans les deux situations (Blaauw et al., 2012). L'ELISA serait donc plus efficace pour détecter une infection par *C. burnetii* dans sa phase aiguë, lorsque les anticorps sont présents à des titres élevés plutôt qu'en phase de convalescence lorsque les taux d'anticorps sont plus bas (Blaauw et al., 2012).

Des réactions croisées ont été observées entre *C. burnetii* et *Legionella micdadei*, *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana* lors de l'utilisation d'un IFA pour diagnostiquer des cas de

fièvre Q (La Scola et al., 1996; Musso et al., 1997). Toutefois, ces réactions croisées ont en général été observées à des taux d'anticorps bas, donc ne devraient pas mener à un faux diagnostic (La Scola et al., 1996). De possibles réactions croisées ont également été observées avec l'ELISA entre *C. burnetii* et les agents *Leptospira interrogans* et *Legionella pneumophila* (Field et al., 2002).

Pour conclure, le CFT n'est pas recommandé pour diagnostiquer une infection à *C. burnetii*, ni pour faire le suivi lors d'infection persistante (Eldin et al., 2017). De façon générale, l'IFA semble détecter plus fréquemment les IgM et IgG que l'ELISA. Néanmoins, l'utilisation de l'ELISA comporte quelques avantages : son interprétation est moins subjective, il est facile d'exécution et sa réalisation peut être automatisée, ce qui rend son utilisation préférable lorsqu'un nombre important d'échantillons doit être testé (Eldin et al., 2017). Toutefois, puisqu'il n'existe pas de vrai test de référence (c.-à-d. un « gold standard » : sensibilité et spécificité de 100%) pour détecter les infections à *C. burnetii*, plusieurs auteurs recommandent d'utiliser ces deux tests en combinaison (Slaba et al., 2005; Wegdam-Blans et al., 2012b).

1.7 Maladie animale

Une infection animale par *C. burnetii* cause une coxiellose qui est généralement asymptomatique (Arricau-Bouvery et al., 2005a). Toutefois, la coxiellose peut causer chez les mammifères des problèmes reproducteurs, comme des avortements majoritairement en fin de gestation, des mort-nés ou la naissance de nouveau-nés faibles (Arricau-Bouvery et al., 2005a).

1.7.1 Voie d'infection

Les animaux domestiques peuvent s'infecter avec *C. burnetii* principalement par inhalation d'aérosols contaminés ou par ingestion de la bactérie (Aitken et al., 1987; Hirai et al., 1998; Maurin et al., 1999). Il a été démontré expérimentalement que des tiques peuvent transmettre *C. burnetii* à des mammifères (cochon d'Inde et souris) et que des tiques peuvent acquérir cette bactérie lors d'un repas sur un de ces mammifères infectés (Reháček et al., 1968; Šíroký et al., 2010). Cependant, ce n'est pas bien connu si les tiques transmettent la bactérie à l'animal par leur salive lors d'une piqûre ou si l'animal s'infecte en inhalant les fèces contaminées que la tique excrète sur lui (Reháček et al., 1968).

1.7.2 Facteurs de risque d'infection animale

1.7.2.1 Ruminants

Les ruminants s'infectent principalement par inhalation d'aérosols ou de poussières contaminés provenant de leur environnement souillé par les sécrétions d'animaux infectés du troupeau (To et al., 1998). Effectivement, la proximité ou le fait de sentir ou consommer du matériel de naissance de femelles infectées dans le troupeau sont des sources importantes d'infection (Muleme et al., 2017). Les ruminants peuvent également s'infecter par des aérosols contaminés provenant d'élevages infectés voisins, d'animaux infectés transportés, ou encore lors de l'introduction d'un nouvel animal infecté dans le troupeau (Pandit et al., 2016).

Quelques facteurs de risque associés avec un lait de réservoir positif aux anticorps contre *C. burnetii* ont été identifiés chez les bovins laitiers : le fait d'acheter des bovins dans au moins deux élevages différents, ainsi que le fait de nettoyer les stalles une journée sur deux comparativement à un minimum d'une fois par jour (Schimmer, 2018). Il a également été

déterminé que les troupeaux de bovins laitiers de grande taille sont plus à risque d'avoir un lait de réservoir positif possiblement parce que les chances que l'infection soit introduite dans ces troupeaux sont plus grandes (Schimmer, 2018). De plus, les chances que la bactérie soit éliminée de l'environnement peuvent être diminuées à cause du nombre élevé d'animaux susceptibles et parce que les pratiques de régie peuvent différer dans les cheptels importants et favoriser les infections à *C. burnetii* (Schimmer, 2018). La traite automatique et le nettoyage des stalles au moins une fois par jour sont rapportés comme étant des facteurs protecteurs dans des élevages de bovins laitiers (Schimmer, 2018).

Plusieurs potentiels facteurs de risque d'une sérologie positive aux anticorps contre *C. burnetii* ont été rapportés dans les élevages caprins : une taille de troupeau élevée (c.-à-d. 800 têtes ou plus), la présence d'un contrôle de vermine par blocage des entrées d'air (diminution de la circulation d'air donc augmentation de la concentration de la bactérie), la présence d'un chat ou chien dans la ferme, une localisation dans une municipalité ayant une densité de 100 ou plus bovins par km², une localisation à moins de 8 km d'une ferme avec un statut de lait de réservoir positif à *C. burnetii* par PCR (Schimmer et al., 2011), ainsi que la présence d'élevages caprins ou ovins dans un rayon de 5 km (Meadows et al., 2015a). Quelques pratiques de régie en lien avec la gestion des naissances se sont également avérées associées avec une sérologie positive à cette bactérie : le fait de permettre les mises bas à l'extérieur est un facteur protecteur pour le reste du troupeau, puis le fait de laisser le matériel de naissance dans la litière ou de l'enlever et de rajouter de la litière sont de potentiels facteurs de risque comparativement à enlever le matériel, ajouter de la litière et désinfecter (Meadows et al., 2015a). De plus, des séroprévalences d'anticorps contre *C. burnetii* plus élevées ont été rapportées chez des chèvres laitières comparativement aux chèvres de boucherie au niveau du troupeau et au niveau animal (Meadows et al., 2015a). Cette différence

significative peut être secondaire à la virulence de la souche circulant dans ces différents secteurs ou encore à l'âge de ces populations puisqu'une rotation plus importante des chèvres se fait dans les élevages de boucherie comparativement à ceux laitiers ce qui pourrait diminuer la durée moyenne de la période infectieuse des chèvres de boucherie et augmenté l'écart entre le nombre de chèvres âgées présent dans ces deux types de troupeaux (Meadows et al., 2015a). Au niveau animal, l'utilisation de rideau comme brise-vent ainsi que l'insémination artificielle ont été rapportées comme des facteurs de risque associés à une sérologie positive aux anticorps contre *C. burnetii* chez les chèvres (Schimmer, 2018). Dans cette étude, l'insémination artificielle s'est avérée reliée à une taille de troupeau de plus de 800 chèvres et pourrait donc être un indicateur indirect de certaines pratiques de régions non investiguées qui seraient propres à ces grands élevages (Schimmer, 2018).

Certains facteurs de risque ayant été associés à une sérologie positive aux anticorps contre *C. burnetii* dans les élevages ovins sont : d'utiliser des rideaux comme brise-vent, la survenue de six naissances d'agneaux mort-nés ou plus dans le troupeau durant l'année précédente, la présence d'une densité de plus de cinq chèvres par km² dans un rayon de 10 km de l'élevage (Schimmer, 2018) ainsi que le type d'élevage (Meadows et al., 2015b). En effet, des séroprévalences animales significativement plus élevées ont été rapportées chez des brebis laitières comparativement aux brebis de boucherie possiblement pour les mêmes raisons mentionnées précédemment pour les chèvres (Meadows et al., 2015b). La tonte des régions inguinales et périnéales des brebis avant leur période d'agnelage et l'isolement total des brebis pendant ces périodes permettent de diminuer le risque de propagation de l'infection à *C. burnetii* dans un troupeau (Lang et al., 1991). Effectivement, la tonte des brebis à ces endroits spécifiques permet de retenir moins de matériel de naissance et de diminuer le risque de maintenir l'infection dans le troupeau (Lang et al., 1991).

1.7.2.2 Chat

Chez les chats, il a été mentionné que leur type d'activité influence leur probabilité d'infection à *C. burnetii*; cette dernière étant plus probable chez les chats errants comparativement aux chats de compagnie (Komiya et al., 2003). Effectivement, les chats ayant accès à l'extérieur et chassant peuvent s'infecter avec *C. burnetii* en consommant de petits rongeurs contaminés (Marrie et al., 1988b), d'autres proies ou des placentas contaminés (Aitken et al., 1987). Néanmoins en Australie, le risque d'infection à *C. burnetii* a été identifié comme étant beaucoup plus probable chez des chats d'élevages comparativement aux chats de compagnie, aux chats de refuge et aux chats errants (Shapiro et al., 2015). Ceci serait probablement dû au fait que les parturitions fréquentes qui se produisent dans ces élevages favorisent la contamination de l'environnement et la transmission aux autres chattes parturientes, ce qui crée un cycle (Shapiro et al., 2015).

1.7.2.3 Chien

Quelques sources d'infection à *C. burnetii* chez les chiens sont la chasse et consommation de proies sauvages, un contact avec des femelles parturientes et des tiques, et possiblement la consommation de diète à base de viande crue (Shapiro et al., 2016). Plus précisément, le fait d'avoir un contact avec des animaux de la faune, des animaux de fermes ou des femelles gestantes a été associé à une séropositivité à *C. burnetii* chez le chien (Cooper et al., 2011). En Australie, une séroprévalence des anticorps contre *C. burnetii* plus élevée a été rapportée chez les chiens en liberté provenant de communautés aborigènes comparativement aux chiens de compagnie, aux chiens de refuge et aux chiens d'élevages (Shapiro et al., 2016). Ceci serait dû au fait que les chiens de ces communautés sont des charognards, peuvent être infestés par une charge élevée de tiques et aussi, car ils sont non stérilisés, ce qui amène des cycles de naissances constants et crée une source d'infection persistante dans leur environnement (Shapiro et al., 2016).

1.7.3 Signes cliniques

Une infection à *C. burnetii* ne cause que très rarement des signes cliniques chez l'animal (Hirai et al., 1998). Contrairement à ce qui est observé chez l'humain, la coxiellose ne cause aucun problème respiratoire chez l'animal, même si l'infection se produit par voie respiratoire (Hirai et al., 1998). En effet, une étude effectuée en 1953 a démontré que l'introduction d'une dose importante de *C. burnetii* dans la trachée de moutons n'engendrait aucune lésion pulmonaire ni signes cliniques évidents d'une infection respiratoire ou de fièvre (Abinanti et al., 1953). Toutefois, de la fièvre a été observée chez des vaches, des brebis et des chèvres gestantes ayant été inoculées avec une dose de *C. burnetii* par voie autre que celle respiratoire (Agerholm, 2013). Aussi, de la fièvre ainsi que de la léthargie et une perte d'appétit ont été observées chez des chats infectés par inoculation sous-cutanée dans le cadre d'une étude expérimentale (Gillespie et al., 1952).

Lorsque la coxiellose est symptomatique chez l'animal, ce sont principalement des avortements qui se produisent surtout chez les chèvres et moins fréquemment chez les brebis (Honarmand, 2012). Chez des chèvres laitières infectées par *C. burnetii*, en plus des avortements, des mort-nés et la naissance de chevreaux non viables ont également été observés (Rodolakis et al., 2007). Chez les bovins, la coxiellose peut causer d'autres problèmes reproducteurs (Honarmand, 2012). Effectivement, une infection à *C. burnetii* chez des vaches a été associée à de l'infertilité, des métrites et des mammites (To et al., 1998). Chez les chats symptomatiques, ce sont des avortements ainsi que des nouveau-nés morts à la parturition ou peu de temps après qui peuvent être observés (Egberink et al., 2013; Fujishiro et al., 2016). Il n'y a pas de données probantes qu'une exposition à *C. burnetii* peut entraîner des problèmes reproducteurs chez le chien (Agerholm, 2013). Cependant, chez des chiennes parturientes, ayant été mises en cause comme

source de la bactérie dans des cas de fièvre Q, des nouveau-nés morts peu de temps après la parturition ont été rapportés (Buhariwalla et al., 1996; D'amato et al., 2014).

Les animaux peuvent développer une infection persistante à *C. burnetii* peu importe si l'infection primaire a été symptomatique ou asymptomatique et la persistance de cette bactérie chez les ruminants se traduit par une excrétion prolongée de celle-ci (Berri et al., 2007; Harris et al., 2000).

1.7.4 Excrétion

La contamination de l'environnement se fait principalement par les sécrétions d'animaux infectés (Maurin et al., 1999), particulièrement les femelles qui peuvent excréter une très grande quantité de la bactérie dans leur matériel de naissance ainsi que dans leur colostrum et leur lait suivant la parturition (Hirai et al., 1998). Le matériel de naissance comprend la plus grande concentration de la bactérie, pouvant contenir jusqu'à 10^9 bactéries par gramme de tissu (Honarmand, 2012). Aussi, *C. burnetii* peut proliférer dans le système reproducteur des femelles mammifères et se loger au niveau de l'utérus, des glandes mammaires (Angelakis et al., 2010) et des nœuds lymphatiques mammaires (Arricau-Bouvery et al., 2003). La localisation de ce microorganisme dans le système reproducteur femelle permet son excrétion prolongée et ainsi sa dispersion dans l'environnement (Lang, 1990). L'infection peut également se réactiver lors de gestation ultérieure (Honarmand, 2012). De plus, la bactérie qui est ingérée et transite dans le tractus gastro-intestinal des animaux est excrétée viable dans leurs fèces, ce qui permet sa dispersion dans l'environnement (Aitken et al., 1987).

1.7.4.1 Ruminants

Rodolakis et al. (2007) ont étudié les différentes voies d'excrétion de *C. burnetii* chez les ruminants domestiques. Sur 37 bovins excréteurs, provenant de troupeaux positifs à *C. burnetii*

(lait de réservoir positif et au moins deux animaux sur 10 séropositifs) mais ne présentant aucun avortement, la majorité (91.9%) a excrété cet agent pathogène dans leur lait, alors qu'une faible proportion (13.5%) l'a excrété dans leurs sécrétions vaginales et aucun ne l'a excrété dans ses fèces (Rodolakis et al., 2007). Presque la totalité (91.9%) des bovins de cette étude a excrété la bactérie par une seule voie; seulement 8.1% l'ont excrété à la fois dans leurs sécrétions vaginales et dans leur lait (Rodolakis et al., 2007). Plusieurs études ont rapporté l'excrétion de *C. burnetii* dans les fèces de bovins (Arricau-Bouvery et al., 2005a; Guatteo et al., 2006; Guatteo et al., 2007). L'une d'entre elles, réalisée par Guatteo et al. (2006) sur 242 vaches en période péri-partum ayant avorté ou non et provenant de troupeaux avec plus de 20% des animaux séropositifs à *C. burnetii*, a rapporté une proportion similaire (environ 45%) de vaches excrétrices par au moins une des trois voies chez celles ayant avorté et celles n'ayant pas avorté. De ces 242 vaches, 110 ont excrété la bactérie par au moins une voie; l'excrétion a été observée dans le lait de 53.6%, dans les fèces de 45.5% et dans les sécrétions vaginales de 41.8% de ces bovins (Guatteo et al., 2006). Ces résultats indiquent une excrétion simultanée de cet agent bactérien par plusieurs voies (Guatteo et al., 2006). Sur 110 bovins excréteurs de *C. burnetii*, plus de la moitié (65.4%) ont excrété cette bactérie par une seule voie : 33.6% dans le lait, 20.9% dans les fèces et 10.9% dans les sécrétions vaginales (Guatteo et al., 2006). Toutefois, 28.2% l'ont excrété par deux voies : 14.6% dans les sécrétions vaginales et les fèces, 10.0% dans les sécrétions vaginales et le lait, et 3.6% dans les fèces et le lait (Guatteo et al., 2006). Finalement, très peu (6.4%) l'ont excrété par les trois voies (Guatteo et al., 2006). Des patrons d'excrétion variés ont été observés chez les vaches; l'excrétion pouvant être constante ou discontinue et pouvant durer de quelques semaines à plusieurs mois (Rodolakis et al., 2007). Puisqu'il a été démontré que les vaches asymptomatiques excrètent *C. burnetii* presque exclusivement dans leur lait, les troupeaux bovins asymptomatiques devraient

donc être considérés comme une source potentielle de transmission de cet agent zoonotique (Rodolakis et al., 2007). Une revue de littérature effectuée par Arricau-Bouvery et al. (2005a) présente les durées d'excrétion les plus longues ayant été rapportées dans la littérature pour les ruminants. Chez les bovins, la durée rapportée est de 14 jours dans les fèces et 13 mois dans le lait.

Une étude réalisée par Rodolakis et al. (2007) a rapporté que sur 85 brebis excrétrices, provenant de trois troupeaux positifs à *C. burnetii* (lait de réservoir positif et au moins deux animaux sur 10 séropositifs) et présentant des avortements à cet agent, 78% ont excrété la bactérie dans leurs fèces, 74% dans leurs sécrétions vaginales et 65% dans leur lait (Rodolakis et al., 2007). La majorité (40%) de ces brebis a excrété la bactérie par les trois voies, un peu moins (37.7%) l'ont excrété par deux voies et une minorité (22.3%) l'a excrété par une seule voie (Rodolakis et al., 2007). Plus précisément, l'excrétion de *C. burnetii* a été observée à la fois dans les sécrétions vaginales et les fèces de 20% des brebis, dans les fèces et le lait de 11.8% des brebis, et dans les sécrétions vaginales et le lait de 5.9% des brebis (Rodolakis et al., 2007). Ils ont conclu que les brebis infectées par *C. burnetii* excrètent principalement cet organisme dans leurs fèces et leurs sécrétions vaginales, et de façon moins importante dans le lait (Rodolakis et al., 2007). Ils ont également mentionné que l'excrétion dans le lait s'est faite de façon intermittente chez les brebis de cette étude (Rodolakis et al., 2007). La revue de littérature réalisée par Arricau-Bouvery et al. (2005a) rapporte comme plus longues durées d'excrétion chez les brebis 71 jours dans les sécrétions vaginales, alors que pour les fèces et le lait une durée de 8 jours est mentionnée (Arricau-Bouvery et al., 2005a).

Rodolakis et al. (2007) ont étudié l'excrétion de *C. burnetii* chez 37 chèvres excrétrices provenant de trois troupeaux positifs à cet agent bactérien (lait de réservoir positif et au moins deux animaux

sur 10 séropositifs); un de ces troupeaux a présenté des avortements à *C. burnetii* et un autre a antérieurement été soupçonné d'être la cause d'une éclosion de fièvre Q. Ils ont rapporté que les chèvres ont excrété majoritairement (73%) la bactérie dans leur lait, mais qu'elles l'ont également excrétée dans leur fèces (24.3%) et leurs sécrétions vaginales (27%) (Rodolakis et al., 2007). De plus, il a été mentionné dans cette étude qu'aucune chèvre n'a excrété ce microorganisme par les trois voies possibles et que seulement 10.8% l'ont excrété par deux voies : 5.4% dans leur lait et leurs sécrétions vaginales, 2.7% dans leur lait et leurs fèces, et 2.7% dans leurs fèces et leurs sécrétions vaginales (Rodolakis et al., 2007). Une étude effectuée dans plusieurs troupeaux de chèvres présentant des vagues d'avortement à *C. burnetii* a déterminé que les chèvres séropositives à l'ELISA n'excrétaient pas nécessairement la bactérie dans leurs sécrétions vaginales, que la majorité (78.8%) des chèvres ne l'excrétant pas dans leurs sécrétions vaginales était séronégatives à l'ELISA, mais qu'un peu moins de la moitié (43.3%) des chèvres séronégatives excrétaient cet agent dans leurs sécrétions vaginales (de Cremoux et al., 2012b). Cette étude a également rapporté que la charge de *C. burnetii* dans un écouvillon de sécrétions vaginales était plus élevée que 10^6 organismes chez 90.9% des chèvres ayant avortés et 30.8% des chèvres ayant mis bas normalement (de Cremoux et al., 2012b). Une étude dans laquelle des chèvres gestantes ont été inoculées avec des organismes de *C. burnetii* par voie sous-cutanée n'a rapporté aucune relation entre le moment de l'avortement et la durée de l'excrétion (Arricau-Bouvery et al., 2003). Dans leur revue de littérature, Arricau-Bouvery et al. (2005a) mentionnent des durées d'excrétion maximales rapportées chez les chèvres de 14 jours dans les sécrétions vaginales, de 20 jours dans les fèces et de 52 jours dans le lait. Toutefois, une étude réalisée dans un troupeau caprin ayant présenté des avortements à *C. burnetii* a rapporté la persistance de

l'excrétion de la bactérie dans les sécrétions vaginales et le lait de plusieurs chèvres (respectivement 54 et 39) un an après l'infection primaire (Berri et al., 2000).

Pour toutes les espèces de ruminants étudiées, Rodolakis et al. (2007) n'ont pas trouvé de relation entre l'excrétion de *C. burnetii* et le moment de la parturition. Une grande quantité de la bactérie est excrétée dans le matériel de naissance lors de la parturition ou l'avortement d'une femelle infectée, mais aucun patron d'excrétion caractéristique n'a été observé pour chaque espèce ni même pour les animaux d'un même troupeau (Rodolakis et al., 2007). Ils ont également conclu que l'excrétion de la bactérie peut se produire chez des animaux séropositifs et séronégatifs à *C. burnetii* (Rodolakis et al., 2007).

Le tableau 1.5 résume les données d'excrétion rapportées chez les ruminants.

1.7.4.2 Chat et chien

Peu de données sur l'excrétion de *C. burnetii* chez les chats et les chiens sont disponibles dans la littérature. Une étude expérimentale effectuée en 1952 a rapporté l'excrétion de *C. burnetii* dans l'urine de chat jusqu'à deux mois suivant une inoculation sous-cutanée, et jusqu'à un mois suivant une infection par voie orale et par contact avec un chat infecté (cage commune) (Gillespie et al., 1952). Les chiennes non stérilisées infectées par *C. burnetii* peuvent subir une période de recrudescence lors de leur gestation et excréter une grande concentration de la bactérie durant et après leur parturition (Shapiro et al., 2016).

Tableau 1.5 Pourcentage d'excréteurs de *C. burnetii* par espèce de ruminant (bovin, ovin, caprin) selon la voie d'excrétion (fèces, sécrétion vaginale, lait) et selon le nombre de voies simultanées d'excrétion (une voie, deux voies ou trois voies)¹

Reference	Espèce	Sélection animale ou du troupeau	n excréteur (troupeau)	% d'excréteurs par voie			% d'excréteurs par n voie		
				Fèces	Sécrétion vaginale	Lait	1 voie	2 voies	3 voies
(Guatteo et al., 2006)	Bovin	Troupeau avec $\geq 20\%$ de vaches positives aux anticorps contre <i>C. burnetii</i>	110 (n. d.)	45.5	41.8	53.6	65.4	28.2	6.4
(Guatteo et al., 2007)	Bovin	Troupeau avec $\geq 20\%$ de vaches positives aux anticorps contre <i>C. burnetii</i> et PCR+	139 (5)	19.4	46.8	41.0	--	--	--
(Rodolakis et al., 2007)	Bovin	Troupeau avec infertilité et métrite	37 (3)	0.0	13.5	91.9	91.9	8.1	0.0
	Ovin	Troupeau avec avortements	85 (3)	78.0	74.0	65.0	22.3	37.7	40
	Caprin	Troupeau séropositif ou mis en cause dans éclosion de fièvre Q	37 (3)	24.3	27.0	73.0	89.2	10.8	0.0
(Berri et al., 2001)	Caprin	Troupeau avec 2 avortements causés par <i>C. burnetii</i>	19 (1)	31.6	94.7	42.1	57.9	15.8	26.3

n : nombre; % : pourcentage; n. d. : non déterminé; PCR+ : résultat positif à la réaction en chaîne par polymérase;

¹ Le statut d'excréteur d'un animal est déterminé par un résultat de PCR positif (présence de *C. burnetii*) dans un échantillon de fèces, de sécrétions vaginales ou de lait.

1.8 Maladie humaine: Fièvre Q

Une infection humaine par *C. burnetii* peut entraîner une maladie, il s'agit de la fièvre Q. Des cas de fièvre Q ont été répertoriés dans le monde entier à l'exception de l'Antarctique (Woldehiwet, 2004).

1.8.1 Voie d'infection

La principale voie d'infection par *C. burnetii* chez les humains est par inhalation d'aérosols ou de poussières contaminés par cet agent bactérien (Hirai et al., 1998; Maurin et al., 1999; Pluta et al., 2010). Les aérosols peuvent être primaires, donc formés à partir des sécrétions directement associées à l'animal, ou secondaires, c'est-à-dire formés lors de la manipulation d'objets contaminés par cette bactérie (Welsh et al., 1958). Une étude a rapporté la présence d'ADN de *C. burnetii* dans des échantillons de poussières en suspension dans l'air récoltés sur des fermes de chèvres infectées par ce microorganisme; ces échantillons sont d'une taille pouvant être inhalée par l'Homme (Hogerwerf, 2014). Une autre voie d'infection possible est par ingestion de la bactérie via des produits laitiers non pasteurisés contaminés (Raoult et al., 2005).

1.8.2 Dose infectieuse et période d'incubation

C. burnetii est une bactérie très virulente pour l'homme, il a été rapporté qu'une très faible dose de cet organisme peut causer des dommages chez l'humain (Marrie, 1990). En 1956, une expérience a été réalisée pendant laquelle cinq hommes volontaires ont été exposés à différentes doses de *C. burnetii* par inhalation (Benenson et al., 1956). À la suite d'une exposition à une unité de la dose nécessaire pour infecter 50% des cochons d'Inde, une infection s'est développée chez quatre de ces hommes dont deux ont développé des signes cliniques (Benenson et al., 1956). Une revue de la littérature scientifique effectuée par Jones et al. (2006) a rapporté que la dose

infectieuse moyenne et la plus petite dose infectieuse des cochons d'Inde sont les mêmes pour *C. burnetii* et sont de l'ordre d'un seul organisme. Différents modèles dose-réponse humains ont rapporté que 50% de la population peut être infectée par une dose en aérosol de 1.18, 1.86 et 15 organismes de *C. burnetii* (Brooke et al., 2013; Heppell et al., 2017). Toutefois, le modèle de Heppell et al. (2017) rapporte plutôt que l'inhalation d'un seul organisme de *C. burnetii* peut occasionner une infection chez 5% des gens exposés. Le modèle réalisé par Brooke et al. (2013) mentionne que la probabilité médiane d'infection suite à une exposition par aérosol d'un seul organisme de *C. burnetii* est de 0.44% (IC à 95% : 0.044-0.59) et que la probabilité médiane de développer la maladie est de 0.12% (IC à 95% : 0.0006-0.55). Ce modèle a également démontré que les probabilités d'infection et de maladie augmentent avec la dose d'exposition (Brooke et al., 2013). Benenson et al. (1956) ont aussi déterminé que la période d'incubation dépend de la dose infectieuse. La période d'incubation dure généralement entre 10 et 17 jours (Raoult et al., 2005), mais peut s'étendre jusqu'à 39 jours (Angelakis et al., 2010). Plus la dose infectieuse est élevée, plus la période d'incubation sera courte et plus les signes cliniques seront sévères (Marrie et al., 1988a). Il est mentionné dans la littérature que *C. burnetii* est moins infectieux lorsqu'il est ingéré qu'inhalé (Gale et al., 2015).

1.8.3 Signes cliniques

Les signes cliniques de la fièvre Q sont diversifiés et très peu spécifiques et ils varient selon la présence d'une infection aiguë ou d'une infection persistante.

1.8.3.1 Fièvre Q aiguë

À la suite d'une exposition à *C. burnetii*, une personne peut développer une infection primaire, représentant la phase aiguë de la fièvre Q (Raoult et al., 2005). De ces gens, environ 60% ne

démontreront aucun symptôme alors que le reste développera des signes cliniques (Raoult et al., 2005). La fièvre Q aiguë peut avoir différentes manifestations cliniques, les plus communes sont un syndrome grippal autolimitant, une fièvre autolimitante, une pneumonie atypique ou encore une hépatite (Marrie et al., 1996). Ces présentations cliniques peuvent être caractérisées par de la toux, de la fièvre pouvant aller jusqu'à 40°C, une céphalée, des douleurs musculaires ou articulaires, des douleurs thoraciques, des tremblements et des essoufflements (Arricau-Bouvery et al., 2005a; Eldin et al., 2017; Honarmand, 2012) ou encore des signes digestifs (Eldin et al., 2017). Plus rarement en phase aiguë, il est possible que la bactérie infiltre le système nerveux central, les ovaires, les testicules, la moelle osseuse (Milazzo et al., 2001) et le cœur (Eldin et al., 2017). Dans ces cas-ci, la maladie est plus sévère et peut se traduire par une myocardite, une péricardite, une méningite ou encore une encéphalite (Eldin et al., 2017; Raoult et al., 2005). Les manifestations cardiaques dans la phase aiguë de la fièvre Q surviennent dans 2% des cas, et selon des données expérimentales, le développement d'une myocardite dépendrait de la taille de l'inoculum (Tissot Dupont, 2007). Après résolution des signes cliniques, la bactérie peut persister dans la moelle osseuse et occasionner de futurs épisodes (van der Hoek et al., 2012b). Les manifestations cliniques aiguës se résolvent généralement de façon spontanée en 2 à 6 semaines (van der Hoek et al., 2012b). Dans certains cas, les signes cliniques peuvent être plus sévères et nécessiter une hospitalisation (Raoult et al., 2005). Selon les informations rapportées dans la littérature à partir de données provenant de France, seulement 2 à 5 % des personnes ayant une infection primaire symptomatique à cet agent nécessitent une hospitalisation (Raoult et al., 2005) (voir Figure 1.2). Toutefois, lors de l'éclosion de fièvre Q survenue aux Pays-Bas, un pourcentage plus élevé de patients hospitalisés a été rapporté (van der Hoek et al., 2012b). Effectivement dans ce pays, pour les années 2007 à 2009 le taux moyen d'admission à l'hôpital de patients en phase

aiguë de fièvre Q était de 21.6% (Dijkstra et al., 2012). Il a été suggéré que les présentations cliniques observées lors de cet épisode ont été plus sévères à cause de la forte dose de *C. burnetii* ou de l'exposition continue et prolongée à la bactérie (Wielders et al., 2014). Il semblerait que la familiarité des médecins et de la population avec la fièvre Q diminuerait le délai de diagnostic et de traitement des patients ce qui entraînerait un pourcentage plus faible d'admissions à l'hôpital (Dijkstra et al., 2010). En effet, le pourcentage de patients admis à l'hôpital pour la fièvre Q en 2007 a été plus du double de ceux rapportés pour les années 2008 et 2009 (Dijkstra et al., 2012). Ce phénomène a également été observé au niveau des régions; les zones à haute incidence de fièvre Q ont eu une proportion plus faible de patients admis à l'hôpital comparativement aux zones d'incidence plus basse (Dijkstra et al., 2010). Une pneumonie unilatérale ou bilatérale a été observée chez la grande majorité des patients hospitalisés, alors qu'une endocardite et une hépatique n'ont été vues que très rarement (Dijkstra et al., 2012; Wielders et al., 2014). Parmi 183 patients hospitalisés, les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (80.9%), la toux (50.8%), la présence de dyspnée (47.5%), la présence de malaise (44.3%), la fatigue (39.9%), l'anorexie (37.7%), des douleurs thoraciques (36.1%) et des céphalées (33.9%); des nausées, frissons, douleurs musculaires, vomissements, sueurs, douleurs abdominales, diarrhées, pertes de poids, déficits d'attention ainsi que de la confusion et de l'hémoptysie (expectoration de sang provenant du poumon ou des bronches) ont également été rapportés chez plus de 10 patients (Wielders et al., 2014).

Chez une femme enceinte, une infection à *C. burnetii* entraînant des signes respiratoires ou non peut ne causer aucune anomalie gestationnelle ou occasionner un avortement, une naissance prématurée, la naissance d'un bébé avec un faible poids (Raoult et al., 2002; Raoult et al., 2005), ou possiblement des malformations fœtales (Million et al., 2015). Selon Raoult et al. (2002), une

infection par *C. burnetii* chez une femme enceinte dans son premier trimestre se traduit fréquemment par un avortement, alors qu'une infection dans son deuxième trimestre résulte plus souvent en une naissance prématurée. Une autre étude a rapporté que les problèmes reproducteurs surviennent principalement lorsque l'infection se produit dans le premier trimestre de gestation (Eldin et al., 2017). Cependant, à partir de données recueillies lors de l'éclosion de fièvre Q aux Pays-Bas, une étude n'a observé aucune association entre la présence d'anticorps contre *C. burnetii* chez des femmes en début de gestation et des issues défavorables de grossesse (van der Hoek et al., 2011b). Cette information diffère de ce qui est rapporté dans la littérature, possiblement parce que l'étude réalisée aux Pays-Bas n'avait pas accès aux données d'avortement spontané en début de gestation donc n'ont pas mesuré cette issue (van der Hoek et al., 2011b). Aussi, il est rapporté que les complications de grossesse dépendent de la souche de *C. burnetii*, qui est spécifique à la région géographique (Angelakis et al., 2013).

Les différentes manifestations cliniques de l'infection primaire ne peuvent pas prédire le développement des complications possibles de cette infection à long terme (Eldin et al., 2017).

1.8.3.2 Infection persistante à Coxiella burnetii

Une persistance du taux sérique d'IgG contre les antigènes de phase I, six mois après une infection primaire à *C. burnetii*, est causée par une stimulation antigénique continue (Eldin et al., 2017). Dans les années 60, la persistance de ces anticorps à un taux $> 1 : 200$ était utilisé comme diagnostic de la fièvre Q chronique (Eldin et al., 2017). Dans les années qui ont suivi, des cas de fièvre Q chronique présentant des taux d'anticorps contre les antigènes de phase I peu élevés ont été rapportés, il a donc été suggéré d'analyser les taux sériques d'anticorps en tenant compte du dossier médical du patient (Eldin et al., 2017). Selon les lignes directrices néerlandaises actuelles,

un diagnostic de fièvre Q chronique est certain lorsqu'un résultat de PCR positif à *C. burnetii* est obtenu dans un échantillon de sang ou de tissu, ou quand le taux d'IgG en phase I contre *C. burnetii* déterminé par un test IFA est $\geq 1:1024$, et qu'une endocardite ou des infections vasculaires sont détectées par imagerie (Wegdam-Blans et al., 2012a). Ceci est secondaire au fait que les manifestations les plus fréquemment rencontrées lors d'une infection persistante à *C. burnetii* sont l'endocardite et les infections vasculaires (Tissot Dupont, 2007). Cependant, les méthodes diagnostiques mises en place ne couvrent pas toutes les manifestations cliniques possibles (Eldin et al., 2017). Effectivement, avec l'accroissement des connaissances sur cette maladie, il est maintenant connu qu'une infection persistante à *C. burnetii* peut se localiser à divers endroits et entraîner une grande variété de présentations cliniques (Eldin et al., 2017); une endocardite, des infections vasculaires, des infections ostéo-articulaires, une lymphadénite, une infection génitale, une péricardite (Million et al., 2017), une ostéomyélite, une hépatite chronique ou une infection pulmonaire chronique (Anderson et al., 2013). Utiliser le terme de fièvre Q chronique pour toutes ces complications peut donc entraîner de la confusion dans le diagnostic, la prophylaxie, ainsi que dans le traitement des cas d'infections persistantes à *C. burnetii* localisées (Eldin et al., 2017; Million et al., 2017). D'autant plus que pendant des années, le terme fièvre Q chronique a été utilisé pour décrire des endocardites causées par une infection persistante à *C. burnetii* (Eldin et al., 2017). En englobant plusieurs manifestations cliniques dans un seul terme, des cas d'infection persistante peuvent être non diagnostiqués ou mal traités (Eldin et al., 2017). Vu la confusion qu'entraîne le terme « fièvre Q chronique » et pour prendre en compte la localisation de l'infection lors du diagnostic et traitement de ces cas, il a été suggéré d'abandonner l'utilisation de ce terme (Eldin et al., 2017; Million et al., 2017).

Une infection persistante à *C. burnetii* se développe chez environ 2 à 5% des infections primaires à ce même agent (symptomatique ou non) qu'elles aient été traitées ou non, plusieurs mois à années suivant la phase aiguë (Fournier et al., 1998; Honarmand, 2012; van der Hoek et al., 2012c; Wegdam-Blans et al., 2012a) (voir Figure 1.2). Généralement, elle se manifeste dans les 12 mois suivant l'infection (Kampschreur et al., 2014). Vingt-deux patients ayant été suivis à la suite d'un épisode de fièvre Q aiguë ont été diagnostiqués avec une endocardite en médiane 3 mois plus tard (dix l'ont été 1 mois après, un : 2 mois après, un : 3 mois après, deux : 4 mois après, deux : 5 mois après, un : 7 mois après, et cinq : de 12 à 48 mois plus tard) (Landaïs et al., 2007). Les signes cliniques initialement observés lors d'une infection persistante à *C. burnetii* sont non spécifiques et variés (Anderson et al., 2013). Il est possible d'observer de la fatigue, de la fièvre, une douleur abdominale ou thoracique, une perte de poids, des sueurs, une embolie pulmonaire ou artérielle, ou encore une thrombose veineuse profonde (Brouqui et al., 1993; Wegdam-Blans et al., 2012a). Il est rapporté que les endocardites à *C. burnetii* représentent de 60 à 78% des infections persistantes à cet agent (Anderson et al., 2013), cependant ce sont les infections vasculaires qui ont majoritairement été observées aux Pays-Bas suivant l'éclosion de fièvre Q survenue dans ce pays; celles-ci ont représenté 56.7% des infections persistantes versus 34.9% pour les endocardites (Kampschreur et al., 2014). Les conséquences d'une infection persistante à *C. burnetii* peuvent être importantes; lorsque traitée, une infection vasculaire à cet agent a un taux estimé de mortalité sur 3 ans de 25%, ce taux est estimé à 7% pour les endocardites (Botelho-Nevers et al., 2007; Million et al., 2010). Des personnes présentant certaines conditions particulières sont plus à risque de développer une infection persistante localisée à cette bactérie (Raoult et al., 2005). Les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées, avec des lésions valvulaires cardiaques ou encore présentant des anomalies vasculaires sont plus à risque de

développer une infection persistante localisée à *C. burnetii* (Raoult et al., 2005). Celle-ci peut se localiser dans différents tissus et causer différentes conditions : une endocardite, une vasculite, des infections ostéo-articulaires, une lymphadénite persistante (Eldin et al., 2013) ou encore un syndrome de fatigue (Wildman et al., 2002). Les signes cliniques pouvant être observés sont la fatigue, une fièvre prolongée, des frissons, des transpirations ou encore des essoufflements (Honarmand, 2012).

Une femme enceinte infectée par *C. burnetii* peut, suite à son accouchement, développer une infection persistante à cet agent bactérien et présenter des fausses couches répétées (Raoult et al., 2005). Le risque de développer une infection persistante à *C. burnetii* chez une femme enceinte serait augmenté si l'infection se produit durant les six premiers mois de grossesse (Mazeau et al., 2016; Raoult et al., 2002). Selon Raoult et al. (2002), ce risque augmenterait également avec la durée de l'infection aiguë pendant la grossesse.

1.8.3.3 Syndrome de fatigue post fièvre Q

Le syndrome de fatigue post fièvre Q décrit l'état de fatigue chronique qui peut se produire à la suite d'une infection primaire à *C. burnetii* chez des personnes ne présentant aucun signe d'infection persistante à cet agent (Eldin et al., 2017). Ce syndrome peut se développer plusieurs années après l'infection primaire et peut persister de 2 à 10 ans (Hatchette et al., 2003; Marmion et al., 2009) et même perdurer toute la vie (Anderson et al., 2013). Une fatigue persistante est le symptôme qui caractérise ce syndrome (Eldin et al., 2017). Toutefois, d'autres symptômes (céphalées, sueurs, douleurs musculaires et articulaires, fasciculations musculaires, problèmes de vision, ganglions lymphatiques élargis et douloureux) ont été rapportés lors d'un suivi effectué chez des personnes ayant été infectées par *C. burnetii* à la suite d'éclosions survenues au

Royaume-Uni et en Australie (Ayres et al., 1996). L'inclusion de ces symptômes dans le syndrome de fatigue post fièvre Q est remise en question puisque la présence d'une infection persistante n'a pas été évaluée chez ces patients et pourrait donc être la cause des signes cliniques rapportés (Eldin et al., 2017). Il a été suggéré que la persistance d'organismes viables de *C. burnetii*, de ses antigènes ou de composants de sa structure chez l'individu stimule une réponse immunitaire humorale et à médiation cellulaire continue qui, chez certains, ne parvient pas à se réguler (prédisposition génétique) (Sukocheva et al., 2010). Ce défaut de régulation entraînerait une réponse inappropriée des cytokines et autres médiateurs, ce qui modifierait le niveau d'expression de certains gènes, donnant ainsi lieu au syndrome de fatigue post fièvre Q (Sukocheva et al., 2010).

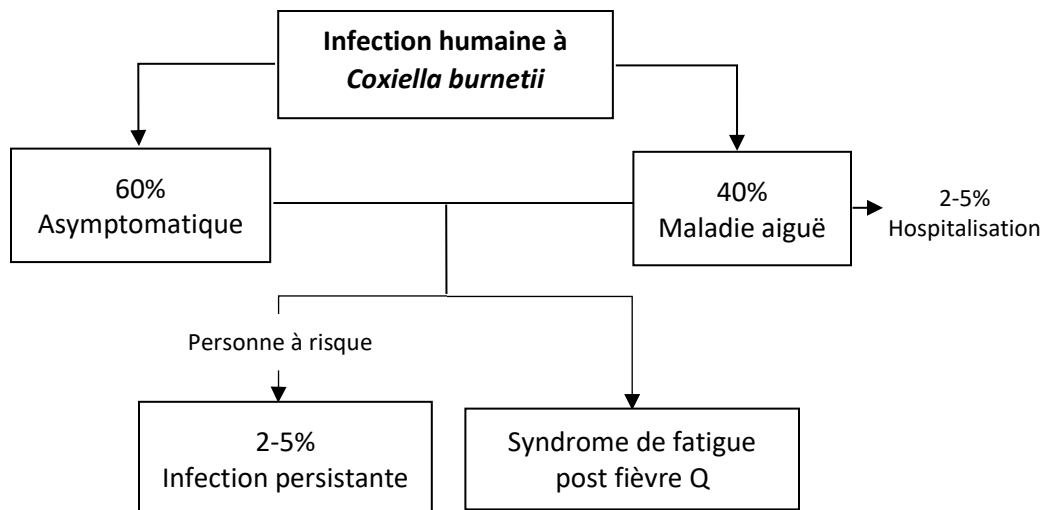


Figure 1.2 Représentation schématique de la répartition des enjeux de santé observés chez l'humain suivant une infection à *C. burnetii*.

1.8.3.4 Facteurs influençant l'expression clinique

L'expression clinique de la fièvre Q varie selon plusieurs facteurs; les caractéristiques de l'hôte (comme l'âge et le sexe), le mode ainsi que la dose d'infection et les facteurs de virulence de la

souche impliquée (Raoult et al., 2005). Il est rapporté que l'âge et le sexe influencent la manifestation clinique de la fièvre Q, les femmes et les jeunes étant plus souvent asymptomatiques que les hommes plus âgés (Eldin et al., 2017; Tissot-Dupont et al., 2007). Chez les femmes, celles enceintes présenteraient moins souvent de signes de maladie (fièvre, maux de tête, fatigue, syndrome grippal, myalgie, arthralgie, atteinte hépatique) comparativement à celles non gestantes (Tissot-Dupont et al., 2007). Similairement aux informations antérieures présentes dans la littérature, lors de l'éclosion de fièvre Q aux Pays-Bas, une plus grande proportion des patients hospitalisés étaient des hommes (62.3%) âgés (médiane de 54 ans) (Wielders et al., 2014). Il est suggéré que cette différence au niveau du sexe serait due en partie au rôle protecteur des hormones féminines, les œstrogènes, contre l'infection à *C. burnetii*; ce qui a été démontré expérimentalement chez des souris (Leone et al., 2004).

Aussi, les manifestations cliniques de la maladie dans sa phase aiguë ainsi que la fréquence des infections persistantes varient selon le pays (Marrie, 1990). En effet, il a été rapporté que la voie d'infection de *C. burnetii* influence les signes cliniques observés, et ceci se voit par les variations dans les portraits cliniques des cas de fièvre Q dans différents pays, dans lesquels la voie d'infection est influencée par les coutumes (Marrie et al., 1996). Selon Tissot Dupont et al. (1992), en France les cas de fièvre Q seraient attribués au fait que les gens consomment du lait cru contaminé et l'effet majoritairement observé est une hépatite granulomateuse. Alors qu'au Canada, plus précisément en Nouvelle-Écosse, les cas observés sont principalement des cas de pneumonie (Marrie et al., 1988a) ce qui suggère une majorité d'infections par inhalation de la bactérie. Lors de l'éclosion de fièvre Q aux Pays-Bas, la transmission de *C. burnetii* par aérosol a été mise en cause; 61.5% des cas ont été diagnostiqués avec une pneumonie et moins de 1% des cas avec une hépatite (Dijkstra et al., 2012).

1.8.4 Incidence et séroprévalence humaine au Canada

La fièvre Q a été une maladie à déclaration obligatoire au Canada de 1959 à 1978 (ASPC, 2017). Cette maladie est, depuis au moins 1991, une maladie à déclaration obligatoire au Québec (DSP, 1991). Selon le registre provincial des maladies à déclaration obligatoire, entre 2004 et 2013, un taux d'incidence des cas déclarés de fièvre Q de 0,44 pour 100 000 a été observé pour la province du Québec; avec en ordre décroissant du taux d'incidence le Bas-Saint-Laurent, la Mauricie-Centre-du-Québec, la Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine et l'Estrie comme régions les plus touchées (DSP, 2014). Plus récemment, en 2017, la région du Bas-Saint-Laurent présentait toujours le plus haut taux d'incidence de cas déclarés de fièvre Q avec une valeur de 5.51 pour 100 000 personnes, suivi par la région de la Mauricie-Centre-du-Québec qui présentait un taux de 1.49 (INSPQ, 2019). En ordre décroissant du taux d'incidence pour 100 000 personnes les régions de l'Estrie, de Chaudières-Appalaches, de l'Abitibi-Témiscamingue, de la Capitale-Nationale, la Montérégie, de l'Outaouais et de Montréal ont présenté un taux d'incidence allant de 0.05 à 0.92 pour 100 000 personnes pour l'année 2017, alors que dans les autres régions du Québec aucun cas de fièvre Q n'a été déclaré cette année-là (INSPQ, 2019).

Les données de surveillance sous-estiment de façon très probable l'incidence des infections causées par *C. burnetii* dans la population. En effet, les infections à cet agent passent fréquemment inaperçues puisque les signes cliniques sont souvent autolimitants ou absents ce qui influence le nombre de personnes infectées allant consulter un médecin (van der Hoek et al., 2012a). Aussi, lorsque des manifestations cliniques plus importantes se développent, celles-ci sont très variées et peu spécifiques, ce qui rend le diagnostic difficile (Honarmand, 2012). Une minorité des infections à *C. burnetii* est donc diagnostiquée et alors déclarée. Dans la province de Québec, un total de 14 cas a été déclaré entre 1989 et 1993 (Lévesque et al., 1995). Toutefois, une étude de

séroprévalence réalisée chez des trappeurs de cette même province entre 1992 et 1993 a rapporté une séroprévalence de 15% (25/165) chez les trappeurs et une séroprévalence de 15% chez les contrôles (Lévesque et al., 1995).

Quelques autres études de séroprévalence de fièvre Q ont été réalisées au Canada il y a plusieurs années. Deux études ont été effectuées pour estimer la séroprévalence d'anticorps contre les antigènes en phase II de *C. burnetii* dans le sang de donneurs canadiens à la Croix-Rouge (Marrie, 1988; Marrie et al., 1984). Une de ces études menée par Marrie et al. (1984) a démontré que la fièvre Q était endémique dans les provinces de la Nouvelle-Écosse et de l'Île-du-Prince-Édouard avec des séroprévalences estimées respectivement à 11.8% et 14.6%. La deuxième étude, également dirigée par Marrie (1988) a été effectuée au Nouveau-Brunswick où quelques cas de fièvre Q avaient déjà été répertoriés ainsi qu'au Manitoba où aucun cas n'avait encore été répertorié. Selon cette étude, une séroprévalence de 4.2% et de 15.9% a été estimée respectivement au Nouveau-Brunswick et au Manitoba (Marrie, 1988). Une étude cas-témoin, effectuée par Dolce et al. (2003) dans la région du Bas-Saint-Laurent au Québec, a rapporté une séroprévalence de 28.4% chez des bergers et une séroprévalence de 1.2% chez les témoins appariés par le sexe et l'âge.

1.8.5 Facteurs de risque de l'infection humaine

1.8.5.1 Expositions occupationnelles

Le risque d'une infection humaine à *C. burnetii* est considéré comme étant principalement occupationnel (Hirai et al., 1998; Sprong et al., 2012). Les gens les plus à risque sont ceux travaillant en étroit contact avec des animaux comme les fermiers, les vétérinaires, les employés de certains laboratoires diagnostiques et les employés d'abattoirs (Marrie, 1990). La littérature

rapporte des séroprévalences élevées pour ces individus; des séroprévalences d'environ 20%, 25%, 28% et 49% ont été rapportés au Canada respectivement chez des employés d'abattoir, des employés d'un laboratoire de pathologie animale, des producteurs ovins et des vétérinaires de grands et/ou petits animaux (Dolce et al., 2003; Marrie et al., 1985a). Une étude réalisée aux États-Unis en 2006 a rapporté que les vétérinaires les plus à risque d'être séropositif à *C. burnetii* sont ceux travaillant avec les ruminants, les mammifères sauvages, les primates non humains, la volaille et les porcs, ceux offrant des services vétérinaires mobiles, ceux n'utilisant jamais de protection (sarrau ou masque), puis ceux ayant un contact routinier avec des points d'eau (Whitney et al., 2009). Pour ce dernier facteur de risque potentiel, il a été supposé que le bétail femelle recherche un endroit creux pour mettre bas, et les étangs se retrouvent généralement dans de telles zones (Whitney et al., 2009). Une autre étude mentionne que le risque augmente chez les vétérinaires avec le nombre d'heures par semaine passées en contact avec des animaux et le nombre d'années de pratique (Schimmer, 2018). Chez les employés d'abattoir, abattre les animaux et les dépecer sont considérés comme des facteurs de risque d'une infection à *C. burnetii* (Marrie et al., 1988a). Le fait d'avoir vécu sur une ferme est un facteur de risque associé à une sérologie positive à *C. burnetii* (De Rooij et al., 2012). Ce risque est plus grand pour les gens résidants sur des fermes d'élevage de ruminants et pour ceux qui s'occupent des animaux ou qui travaillent avec du fumier, qu'il soit liquide ou solide (De Rooij et al., 2012). Le risque de séropositivité à *C. burnetii* est plus important chez les producteurs de chèvres et leur famille pour ceux exécutant trois tâches ou plus reliées aux animaux, travaillant dans une étable où des chats sont présents et ne portant pas de bottes strictement dédiées à la ferme (Schimmer, 2018). Ce dernier facteur de risque potentiel peut être un indicateur de moins bonnes mesures de biosécurité sur la ferme, ce qui peut favoriser une transmission indirecte de la bactérie aux membres de la

famille par des vêtements (incluant bottes) contaminés (Schimmer, 2018). Le risque d'être séropositif à *C. burnetii* est plus grand chez les producteurs ovins étant en contact avec des bovins, travaillant sur une ferme à proximité d'une haute densité de chèvre et s'occupant fréquemment de la litière des enclos (au moins un jour sur deux) (Schimmer, 2018). Chez les producteurs bovins, ce risque est plus élevé chez ceux ayant un cheptel de grande taille, retrouvant des oiseaux dans la ferme et ayant un contact indirect avec des rongeurs (rats et souris) (Schimmer, 2018). Le port de gants lors des vêlages et l'utilisation d'une machine automatique pour la traite ont été rapportés comme des facteurs protecteurs pour les éleveurs bovins (Schimmer, 2018).

De nombreux cas de fièvre Q ont été rapportés chez des gens n'ayant eu aucun contact direct avec des animaux. En effet, plusieurs cas ont été répertoriés chez des employés d'une buanderie qui manipulaient les vêtements des employés d'un laboratoire (Oliphant et al., 1949). Une étude allemande rapporte que travailler en contact avec des déchets, comme être vidangeur ou employé d'une déchetterie, est un facteur de risque d'une infection humaine; suggérant que les rongeurs sauvages peuvent être une source d'infection humaine (Meerburg et al., 2011).

1.8.5.2 Expositions liées aux activités de loisir ou à la faune

Le risque d'une infection à *C. burnetii* n'est pas seulement occupationnel, il peut également être influencé par des activités de loisir. Effectivement, plusieurs trappeurs ont été diagnostiqués avec la fièvre Q après avoir été exposés à des lapins sauvages infectés (Marrie et al., 1986). Une étude réalisée en Guyane française a rapporté comme facteurs de risque d'une infection à *C. burnetii* le fait de vivre à proximité d'une forêt, d'observer fréquemment des animaux sauvages (chauves-souris et autres mammifères sauvages) à proximité de sa résidence et de pratiquer des activités

impliquant la terre et produisant des aérosols, comme jardiner et effectuer des travaux de construction extérieurs (Gardon et al., 2001).

1.8.5.3 Expositions indirectes liées aux élevages

Une étude effectuée par Huijskens et al. (2016) a démontré une association entre le développement de la fièvre Q et habiter dans un rayon d'un kilomètre d'une production ovine ou caprine. Une autre étude a déterminé qu'habiter dans un rayon de 5 km d'un élevage caprin ou bovin ayant plus de 920 têtes et présentant des avortements à *C. burnetii* est un facteur de risque pour le développement de la fièvre Q (van der Hoek et al., 2011a). Ce risque augmente avec la proximité des élevages (Clark et al., 2018). Un autre facteur de risque de fièvre Q est de résider dans une zone à forte densité de bovins (>12 200 dans une zone de 5 km), de caprins (>2 400 dans une zone de 5 km) ou d'ovins (>1 300 dans une zone de 5 km) (van der Hoek et al., 2011a). Une étude réalisée en Allemagne, à la suite d'une éclosion de fièvre Q survenue en juin 2005, a rapporté un taux d'attaque de fièvre Q plus élevé (11.8%) chez les gens résidants dans un rayon de 50 m d'une prairie où des brebis peuvent pâturer et agneler, que le taux d'attaque rapporté chez les gens résidants entre 350 et 400 m de la prairie (1.3%) pour la période du mois de juin au mois d'octobre 2005 (Gilsdorf et al., 2008). Ce risque est d'autant plus important durant les saisons de parturitions des petits ruminants, surtout si cette période est jumelée à un temps sec et venteux (Tissot-Dupont et al., 2004). Une éclosion de cas de fièvre Q s'est produite dans une zone urbaine d'Australie et a été attribuée à la dispersion de foin, de fumier et de poussière contaminés par un camion provenant d'une ferme (Salmon et al., 1982). Cet exemple, ainsi que le fait que les ruminants ne sont pas la seule source de cas humains, fait en sorte que le risque de développer la fièvre Q ne se limite pas qu'aux gens vivant en région rurale, mais se rapporte aussi à la population des régions urbaines (Marrie, 1990).

Lors de l'importante écloison de fièvre Q survenue aux Pays-Bas, la dispersion d'aérosols par le vent à partir d'élevages de chèvres laitières infectées par *C. burnetii* a été mise en cause, puisque seulement une faible proportion des cas a rapporté pratiquer un métier à risque d'une infection par cet agent, tel que travailler sur une ferme ou en abattoir (Dijkstra et al., 2012; van der Hoek et al., 2012b). Une étude ayant rapporté la présence de *C. burnetii* dans des échantillons de poussières en suspension dans l'air récoltés sur des fermes de chèvres infectées par cette bactérie a mentionné que le nombre d'échantillons positifs augmente avec le niveau d'activité sur la ferme; par exemple lors de la traite ou encore lors de la gestion de la litière (Hogerwerf, 2014). Vivre à moins de 5 km d'une ferme de petits ruminants, dans un environnement avec une faible végétation et des eaux souterraines profondes a été déterminé comme un facteur de risque important (van der Hoek et al., 2012b). En effet, lors de l'écloison de fièvre Q survenue aux Pays-Bas, il a été rapporté qu'il n'y a pas eu de transmission aux humains à partir de fermes infectées dans les zones où la végétation est plus dense (van der Hoek et al., 2011a). De plus, dans les zones où la transmission n'a pas eu lieu, la nappe phréatique autour des fermes était moins profonde que dans les zones de transmission (van der Hoek et al., 2011a). Il a également été rapporté que l'épandage du fumier de chèvres a joué un rôle dans l'écloison de fièvre Q aux Pays-Bas (Hermans et al., 2014). Cependant, l'étude réalisée par van den Brom et al. (2015) rapporte que la distribution du fumier provenant d'élevages de chèvres présentant des vagues d'avortements à *C. burnetii* n'a pas augmenté l'incidence des cas de fièvre Q pendant cet épisode.

1.8.5.4 Expositions aux chats et chiens

De nombreux cas de fièvre Q ont été attribués à des parturitions de chats dans les provinces maritimes du Canada (Marrie et al., 1988a; Marrie et al., 1988b). Une exposition à une chatte infectée par *C. burnetii* précédent, pendant ou suivant sa mise bas est un facteur de risque d'une

infection humaine à cet agent bactérien (Marrie et al., 1988b). Une exposition à des chatons nouveau-nés infectés par *C. burnetii* a également été rapportée comme facteur de risque (Marrie et al., 1988a), ainsi qu'un contact indirect via les vêtements d'une personne en contact avec des chatons nouveau-nés (Marrie et al., 1989). Être présent dans la même pièce pendant ou après qu'une chienne ou chatte infectée par *C. burnetii* ait mis bas peut également causer des cas de fièvre Q (Buhariwalla et al., 1996; Langley et al., 1988).

1.9 Éclosions de fièvre Q

Plusieurs éclosions de fièvre Q sont survenues dans différents pays. Quelques exemples sont présentés dans la section suivante.

1.9.1 Suisse

Plus de 400 cas de fièvre Q ont été observés dans le Canton du Valais en Suisse en 1983 suivant la transhumance (déplacement saisonnier d'un troupeau en vue de rejoindre une zone où il pourra se nourrir; retour de ce troupeau au lieu d'où il était parti) d'environ 900 moutons; 12 troupeaux de moutons revenant de la montagne ont traversé les villages en camion et y ont disséminé *C. burnetii* (Armengaud, 2017).

1.9.2 Angleterre

En Angleterre, en 1989, une éclosion de 127 cas de fièvre Q a été rapportée (Hawker et al., 1998). La cause a été identifiée comme étant des parturitions de bovins et ovins effectuées à l'extérieur jumelées à des vents inhabituels de 130 km/h (Hawker et al., 1998).

1.9.3 Canada

Une éclosion est survenue à Terre-Neuve au Canada en 1999 chez des producteurs et employés de plusieurs élevages caprins (Hatchette et al., 2000). La majorité des cas est survenue lors des périodes de mise bas des chèvres, période qui a été démontrée comme étant le pic de transmission dans cette éclosion (Hatchette et al., 2000).

1.9.4 Allemagne

Une éclosion plus récente s'est produite en Allemagne en 2003, où un nombre augmenté de cas de pneumonie atypique a été rapporté par un hôpital (Porten et al., 2006). Un total de 299 cas de fièvre Q a été diagnostiqué chez des gens ayant fréquenté un marché la journée où cinq brebis et cinq agneaux y étaient exposés (Porten et al., 2006). Il a été mentionné que le matin même, une des brebis avait agnelé (Porten et al., 2006).

1.9.5 Pays-Bas

L'éclosion la plus massive de fièvre Q ayant été rapportée a débuté en 2007 aux Pays-Bas, pays où une intensification des élevages s'est produite dans les années 2000, où les élevages se font dans des bâtiments ouverts sur litière accumulée et où les élevages sont à proximité de zones à forte densité de population humaine (Guatteo, 2011). Un total de 194 cas de fièvre Q a été déclaré pour l'année 2007 dans une région au sud des Pays-Bas (van der Hoek et al., 2012b). Cette éclosion a été associée à la production d'aérosols provenant de fermes de ruminants, favorisée par un temps exceptionnellement chaud et sec (van der Hoek et al., 2012b). Par la suite, il a été mis en évidence que ce n'était pas un incident isolé puisque les cas de fièvre Q ont continué à augmenter les années suivantes (van der Hoek et al., 2012b). En tout, 3 489 cas de fièvre Q ont été répertoriés entre 2007 et 2009 (van der Hoek et al., 2012b). La courbe épidémique de cette

éclosion a démontré un patron saisonnier; la majorité des cas est survenue au printemps et au début de l'été (Dijkstra et al., 2012). Un nombre important de fermes de petits ruminants a présenté des vagues d'avortements durant la période précédant l'apparition de ces cas (Dijkstra et al., 2012). La source principale de cette éclosion a été identifiée comme étant les élevages de chèvres laitières présentant des vagues d'avortements causés par *C. burnetii*; un rôle minime a été attribué aux élevages de moutons (van der Hoek et al., 2012b). Vu la grande quantité de cas survenus, il est suggéré que plusieurs sources de la bactérie (plusieurs élevages de petits ruminants) sont à l'origine de cette éclosion (van der Hoek et al., 2012b).

1.9.6 France

Dans le département de Maine-et-Loire en France en 2009, 50 cas de fièvre Q sont survenus dans un bâtiment jumelant un abattoir de bovins et une usine de transformation de la viande (Armengaud, 2017). La source de ces cas a été identifiée comme étant une poche de sang fœtal de veau qui se serait rompue dans le camion de transport (Armengaud, 2017). La bactérie se serait répandue dans l'établissement par la brumisation occasionnée par le lavage sous pression du sol et du matériel contaminés (Armengaud, 2017).

1.10 Mesures préventives et de contrôle

Dans les élevages de ruminants, plusieurs mesures peuvent être mises en place pour prévenir et diminuer l'excrétion de la bactérie chez les animaux infectés et ainsi la contamination environnementale, afin de réduire le risque de transmission de *C. burnetii* entre les animaux et des animaux aux humains (Ganter, 2015; Rodolakis, 2014). Une mesure importante est de mettre en place et de respecter des règles de biosécurité de base, comme informer les employés des risques, porter des vêtements protecteurs lors de contacts avec les animaux, désinfecter le matériel

avant de le sortir de la ferme, bien disposer du matériel biologique animal (Ganter, 2015) et limiter les visites de ferme (Rodolakis, 2014) surtout pour les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées (Vellema et al., 2014). Une pratique de régie où tous les animaux sont gardés à l'intérieur et la vermine est contrôlée permet de diminuer la dissémination de la bactérie (Ganter, 2015). Dans ce même but, une bonne hygiène lors des mises bas ou avortements ainsi que l'enfouissement ou la collecte et destruction rapide des avortons et/ou des placentas sont des pratiques recommandées (Guatteo, 2011). Pour éviter la dissémination de *C. burnetii* entre les différents élevages, les producteurs doivent éviter de vendre ou transporter leurs animaux hors de leur bâtiment, surtout les femelles gestantes (National Association of State Public Health Veterinarians, 2015). Une bonne gestion du fumier est également une mesure importante; les stratégies proposées sont d'entreposer le fumier à couvert pendant neuf mois (Ganter, 2015), ou attendre au minimum trois mois avant de l'épandre (Rodolakis, 2014), de ne pas épandre le fumier en présence de grands vents (Guatteo, 2011) et de couvrir le fumier lors de son entreposage et de son transport (Vellema et al., 2014). Pour que ces mesures fonctionnent, il faut une coopération et un engagement de tous les professionnels du domaine des productions animales (Ganter, 2015).

La vaccination, avec un vaccin de phase I, est une stratégie proposée pour diminuer les avortements et la charge bactérienne excrétée par les animaux d'un troupeau (Arricau-Bouvery et al., 2005b), puisque celle-ci n'empêche ni l'infection ni complètement l'excrétion de *C. burnetii* (de Cremoux et al., 2012a). La vaccination serait la meilleure stratégie à long terme pour prévenir l'excrétion de la bactérie dans les élevages de chèvres (Mori et al., 2018). Un vaccin (Q-Vax) existe pour diminuer le risque d'infection humaine chez les personnes à risque et est disponible en Australie (Rodolakis, 2014). Des réactions adverses localisées et systémiques ont été rapportées suivant la vaccination, celles-ci se produisant plus fréquemment chez les jeunes

femmes (Sellens et al., 2018). Une précédente infection avec cette bactérie peut augmenter les risques de réactions adverses causées par la vaccination (Schoffelen et al., 2014), il est donc recommandé d'effectuer un test cutané ainsi qu'un test sérologique avant d'envisager la vaccination : si un des deux tests ou les deux sont positifs, la vaccination n'est pas conseillée (Q-Vax, 2016).

1.11 Enjeu de santé publique

La fièvre Q est un enjeu d'importance pour la santé publique. Tout d'abord, les manifestations cliniques de cette maladie, lorsqu'elles se développent, sont très variées, peu spécifiques et souvent autolimitantes, ce qui rend son diagnostic difficile et tend à sous-estimer le nombre de cas de fièvre Q dans la population (Honarmand, 2012; Rousset et al., 2001). Aussi, la manifestation principale de la fièvre Q, un syndrome grippal, peut facilement être négligée ou mal diagnostiquée (Cutler et al., 2007). Même par rapport aux problèmes de santé plus graves entraînés par *C. burnetii*, il peut y avoir de la confusion dans le diagnostic; les radiographies thoraciques d'une personne présentant une pneumonie causée par cette bactérie peuvent présenter des caractéristiques similaires à celles d'une pneumonie causée par un autre agent (Madariaga et al., 2003). En plus, 10% des cas de pneumonie de fièvre Q aiguë ont des radiographies thoraciques normales (Madariaga et al., 2003). Le diagnostic de fièvre Q est donc principalement basé sur des tests sérologiques (Madariaga et al., 2003). Toutefois, il y a controverse concernant les valeurs seuil à utiliser pour les tests diagnostiques sérologiques (Cutler et al., 2007). En plus, la majorité des infections à *C. burnetii* sont asymptomatiques et passent donc inaperçues (Brooke et al., 2015). Effectivement, pour chaque cas de fièvre Q déclaré aux Pays-Bas en 2009 suivant le pic d'éclosion, 12.6 séroconversions à *C. burnetii* ont été observées dans du sang de donneurs

provenant de la région la plus affectée (van der Hoek et al., 2012a). Les auteurs de cette étude en ont conclu qu'un peu moins de 8% des infections ayant eu lieu à cet endroit ont été rapportées (van der Hoek et al., 2012a). Étant donné l'absence de signe clinique ou la grande diversité des manifestations cliniques pouvant être observés suivant une infection aiguë à *C. burnetii*, un diagnostic d'infection à cette bactérie n'est pas toujours posé ce qui peut retarder le diagnostic et le traitement d'une infection persistante à cet agent lorsque présente et donc augmenter la morbidité. Le traitement peut également devenir un enjeu, puisqu'une infection persistante à *C. burnetii* peut résulter en une fatalité si elle n'est pas traitée (Dahlgren et al., 2015).

Ensuite, les infections à *C. burnetii* ont comme principale source les animaux domestiques, surtout les ruminants. Toutefois, l'effet de cette bactérie zoonotique dans les élevages de ruminants est modéré (Armengaud, 2017); son impact économique dans ces productions animales est donc peu important. Effectivement, les infections par ce microorganisme dans ces productions passent généralement inaperçues (Honarmand, 2012), car souvent le nombre d'avortements dans le troupeau n'est pas assez élevé pour alerter le producteur (Arricau-Bouvery et al., 2005a). Cette réalité fait en sorte qu'il est difficile de prévoir une vague d'avortement à *C. burnetii* dans un troupeau de ruminants et donc difficile d'anticiper les risques de dispersion de cet agent dans l'environnement et de sa transmission aux humains. Il est important de prévenir ces risques dans la population humaine, car comparativement aux productions animales, l'effet de *C. burnetii* est considérable pour la santé humaine à cause des épidémies et des complications de santé graves pouvant survenir principalement lors d'une infection persistante (Armengaud, 2017).

De plus, de nombreux cas sporadiques de fièvre Q surviennent annuellement dans le monde; aussi, des éclosions importantes de cette maladie sont occasionnellement observées dans diverses régions géographiques (Duron et al., 2015). Ces cas de fièvre Q démontrent évidemment le risque

occupationnel d'une infection à *C. burnetii*, mais met également de l'avant l'importance des activités de tourisme en milieu rural ainsi que des facteurs environnementaux dans les cas d'éclosions; ces facteurs environnementaux sont entre autres la densité des élevages et la proximité des productions animales avec des zones résidentielles (Armengaud, 2017). Le développement des échanges entre les producteurs et la population urbaine avec l'accroissement des activités rurales (ex : visite de ferme et foire agricole) favorise des expositions de groupe à *C. burnetii* (Armengaud, 2017). Les changements climatiques sont également un enjeu majeur à considérer dans la transmission de *C. burnetii*, puisque les facteurs météorologiques et climatiques influencent le risque d'infection par ce microorganisme dans les populations humaines et animales (Van Leuken et al., 2016). De nombreuses études dénoncent le vent comme facteur de risque d'importance dans le développement de cas de fièvre Q, étant donné son mode d'infection par inhalation d'aérosols contaminés (Smit et al., 2012; Tissot-Dupont et al., 2004; van der Hoek et al., 2011a). Cependant, le risque de transmission de cet agent bactérien est multifactoriel (Tissot-Dupont et al., 2004); une source importante de la bactérie jumelée à un environnement sec ainsi qu'à de grands vents augmente le risque de transmission de *C. burnetii* (Tissot-Dupont et al., 2004). D'autres facteurs environnementaux ont un rôle dans la formation d'aérosols; une nappe phréatique profonde ainsi qu'un sol non recouvert de tourbe assèchent le sol, le rendant propice à l'érosion par le vent (van der Hoek et al., 2011a). La dispersion des aérosols peut également être influencée par des caractéristiques environnementales, par exemple l'absence de végétation permet à la poussière d'être dispersée dans l'environnement par le vent (van der Hoek et al., 2011a). La pluie peut aussi favoriser la transmission de *C. burnetii* aux humains, non pas en favorisant la formation d'aérosols, mais en influençant l'activité du réservoir sauvage pouvant être une source de la bactérie (Gardon et al., 2001). Il est indéniable que ces facteurs

démographiques et climatiques agissent sur les risques de transmission et d'infection de *C. burnetii* dans la population humaine. Le développement démographique et les changements climatiques en cours au Québec risquent d'exacerber ces risques, c'est pourquoi il est essentiel de mieux comprendre les effets et influences de ces facteurs sur *C. burnetii*, ce qui permettrait d'être mieux préparé à la gestion de ces risques.

2. Hypothèses et objectifs

Les hypothèses émises dans ce projet de recherche sont que l'infection humaine par *C. burnetii* est sous-estimée dans la population québécoise, que la séroprévalence est plus élevée dans les régions où la densité en productions animales est importante, que les personnes travaillant ou ayant des contacts réguliers avec les animaux, principalement les ruminants, sont plus à risque d'être séropositifs à *C. burnetii*, et que les caractéristiques environnementales, telles que la densité régionale d'élevages de ruminants et leur proximité, ont un impact sur la dissémination de *C. burnetii* dans l'environnement et influencent le risque de séropositivité de la population humaine.

Ce projet de maîtrise comprend deux objectifs.

Le premier objectif vise à estimer la séroprévalence à *Coxiella burnetii* dans la population humaine québécoise de cinq régions administratives du sud-ouest du Québec; Montréal, Laval, Lanaudière, les Laurentides et la Montérégie.

Le second objectif est d'évaluer les facteurs de risque de séropositivité à *C. burnetii* dans cette même population en mettant en relation les résultats des séroprévalences obtenus avec la proximité de résidence des participants avec des élevages de ruminants ainsi qu'avec les facteurs de risque individuels tirés d'un questionnaire complété par les participants.

3. Article

Article en préparation pour soumission au journal *Epidemiology and infection*

J'ai réalisé la collecte des données sur le terrain (élaboration du questionnaire, contact des participants, saisie des données), l'ensemble des analyses statistiques et la rédaction de chaque section de l'article incluant tous les tableaux et figures y étant associés. Les coauteurs ont contribué à l'élaboration du protocole de recherche, à la supervision des analyses statistiques, à la réalisation des analyses de laboratoire et à la révision de l'article.

Seroprevalence and risk factors of *Coxiella burnetii* infection in the human population of southwestern Quebec, Canada

L. DUPLAIX^{1,2}, P. TURGEON^{3,2,1}, B. LÉVESQUE⁴, J-P. ROCHELEAU^{5,2}, A. LEBOEUF⁶, I. PICARD⁶, H. WOOD³, J. ARSENAULT^{1,2}

¹ Department of Pathology and Microbiology, Faculty of veterinary medicine, Université de Montréal

² Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique (GREZOSP), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal

³ National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada (PHAC)

⁴ Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

⁵ Cégep de Saint-Hyacinthe

⁶ Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ)

Author for correspondence:

Lauriane Duplaix

Faculty of Veterinary Medicine 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 2M2, Canada

[E-mail : lauriane.duplaix@umontreal.ca](mailto:lauriane.duplaix@umontreal.ca)

Abstract

Coxiella burnetii is the causative agent of Q fever in humans, a potentially severe disease that can lead to persistent infection. This study aimed to estimate the seroprevalence to *C. burnetii* antibodies and its association with potential risk factors in the general adult population of five administrative regions of southwestern Quebec. Serum samples from 474 dog owners were screened by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Out of the 40 positive or equivocal sera reactive by the ELISA, 20 (4.2%) were confirmed by an indirect immunofluorescence antibody test (IFA). Observed seroprevalences of 1.2% (95% CI: 0.0-6.5), 2.6% (95% CI: 0.0-5.6), 5.9% (95% CI: 3.0-8.9) were estimated in the regions of Montréal, Lanaudière and Montérégie respectively; one seropositive individual (1/9) was detected from Laval and no seropositive individuals (0/14) were detected from the region of Laurentides. Having lived or worked on a small ruminant farm during a lifetime (OR = 5.4; 95% CI: 1.6-17.7) and being a veterinarian or veterinary student (OR = 6.1; 95% CI: 1.6-24.0) were identified as statistically significant factors associated with *C. burnetii* seropositivity. Human infection with *C. burnetii* is endemic in the province of Quebec. In this endemic setting, exposure to this agent seems mostly associated with an occupation or close contact with domestic animals in comparison to living environmental characteristics such as living in proximity to a ruminant farm or in an area with a high ruminant farm density.

Introduction

The zoonotic bacterium, *Coxiella burnetii* is the causative agent of Q fever in humans (Marrie et al., 1997), a notifiable disease in the province of Quebec, Canada (MSSS, January 14, 2019). This bacterium can infect a variety of animal species; however, the main sources of human infection

with *C. burnetii* are the domestic ruminant populations (Honarmand, 2012; Woldehiwet, 2004). Infection with this bacterium mainly occurs through inhalation of contaminated aerosols (Rousset et al., 2001). Primary infections with *C. burnetii* in human are predominantly asymptomatic, but acute illnesses can be observed (Raoult et al., 2005). The main clinical manifestation is a self-limiting flu-like illness, but pneumonia, hepatitis, and more rarely meningitis and myocarditis can also occur (Rousset et al., 2001). After a primary infection with *C. burnetii*, the infection can become persistent in people at risk (Rousset et al., 2001). A persistent infection mostly affects the cardiovascular system and can be fatal if left untreated (Dahlgren et al., 2015; Honarmand, 2012).

In the province of Quebec, Canada, the annual incidence rate of reported Q fever cases in 2017 was 0.40 per 100 000 people (INSPQ, 2019). However, this rate is most likely underestimated due to the underdiagnosis of this disease, which is partly explained by the nonspecific clinical manifestations (Honarmand, 2012; Rousset et al., 2001). Seroprevalences of 15% and 28.4% were estimated in populations of trappers and shepherds from this province respectively, supporting the occupational risk of infection with this bacterium (Dolce et al., 2003; Lévesque et al., 1995). However, Q fever outbreaks have demonstrated that *C. burnetii* is also potentially a public health threat to the general population (van der Hoek et al., 2012). Indeed, living in proximity to an infected ruminant or small ruminant farm was reported as being associated with infection during outbreaks (Huijskens et al., 2016; van der Hoek et al., 2011). This risk of infection increases with the proximity of residence to these animal productions (Clark et al., 2018). Other factors associated with the occurrence of Q fever cases during outbreaks include living near a field fertilized with land-applied manure or in a region with a high density of ruminants (Hermans et al., 2014; Magouras et al., 2017). Several Q fever outbreaks have also been observed in urban areas with a majority suspected to be caused by contact with parturient cats or dogs (Buhariwalla

et al., 1996; Marrie et al., 1988) or even linked to the dispersion of contaminated hay, manure and dust by a farm truck passing through an urban zone (Salmon et al., 1982).

Only a few studies have been conducted to measure the association between possible risk factors and *C. burnetii* infection in the general human populations outside of an outbreak situation even though the main routes of exposure may differ between outbreak and endemic situations. The strength of the association between possible risk factors and the prevalence of *C. burnetii* infection is needed to better identify people at risk based on their living environment and provide insights for prevention and control. Therefore, this study aimed to estimate *C. burnetii* seroprevalence in the general adult population of southwestern Quebec and to estimate the strength of association between a set of possible risk factors and seropositivity to this bacterium.

Material and methods

This study protocol was approved by the Committee for ethical health research of the Université de Montréal (18-002-CERES-P) and the Research ethics board of the Public Health Agency of Canada (REB 2017-0031).

Study design and selection of the participants

This study used sera and questionnaire data from a cross-sectional study conducted in 2014 in combination with questionnaire data collected in 2018 from a sub-sample of the participants of the parent study. The parent cross-sectional study was conducted in five administrative regions of southern Quebec where arbovirus activity was reported: Montréal, Laval, Montérégie and the south part of Lanaudière and Laurentides (see Table 1 for a description of the regional characteristics). The parent study used a convenience sampling method to recruit dogs seeking

care at 89 veterinary clinics or veterinary hospitals randomly selected from a provincial registry. Based on the selected dogs, a total of 485 dog owners (one or more people of at least 18-year-old living at the same address as the dog) were conveniently sampled with the goal to estimate the prevalence of arbovirus infections (Rocheleau et al., 2017). Blood samples were collected by a nurse from the 485 participants (367 households) at their homes between 27 March 2014 and 10 June 2014. Participants were also asked to answer a socio-demographic and behavioural questionnaire at the time of sampling (Rocheleau et al., 2017). Blood samples were centrifuged upon collection and sera were kept frozen at -80°C. The 485 participants of the parent study were contacted and invited to participate in the current study on Q fever during the summer 2018. Their participation entailed the use of their previously collected serum sample and questionnaire data as well as answering, on a voluntary basis, a new questionnaire on their risk of exposure to *C. burnetii*. Sera of participants who could not be reached were tested anonymously for *C. burnetii*, but data on the parent questionnaire was not used; however, the region of residence was used to estimate the seroprevalence by region. Sera of participants who refused to participate were not tested. The available sample was sufficient (>19) to estimate with a precision of 0.05 the prevalence of *C. burnetii* in three of the administrative regions (Lanaudière, Montérégie and Montréal) assuming a confidence level of 95% and an expected *C. burnetii* seroprevalence of 1.2% as reported in controls in a study on shepherds in Quebec (Dolce et al., 2003). A power analysis was conducted to evaluate which strength of association between possible risk factors and *C. burnetii* infection could be detected assuming the overall prevalence obtained with the prevalence study.

Questionnaires

The parent study questionnaire, collected in 2014, was used to gather data on the socio-demographic characteristics of participants, such as their sex, age, profession, number of hours per week spent outdoors in summer and place of residence in the last ten years (from 2004 to 2014), as well as their full-home address.

A second questionnaire, designed specifically to collect data on potential risk factors for *C. burnetii* infection, was used in 2018. Participants were asked to refer to the year 2014 (year of sample collection) or up to 5 years prior to sampling (i.e. 2009 to 2014) when answering the questions, since several studies have reported the persistence of detectable levels of *C. burnetii* antibodies for many years - up to 4 years (Jajou et al., 2014), 7 years (Beck et al., 1949) and even 18 years in people with a low risk of reinfection (Tonge, 1955). The second questionnaire included questions on: 1) contact with domestic ruminants (dairy or meat cattle, goat, sheep and cervids), gestating dogs or cats and new-born kittens and puppies during their work or leisure activities; 2) hunting or trapping activities; 3) raw milk consumption; and; 4) presence of ruminant farms or land fertilized with manure within a 5 km radius of their residence. This distance was chosen based on several studies conducted during outbreaks where living within a 5 km radius of a ruminant farm infected with *C. burnetii* was associated with increased prevalence of infection in humans (Ladbury et al., 2015; Schimmer et al., 2010; van den Berg et al., 2013). The questionnaire was pretested to three research team members and two members of the general public in May 2018 for feedback on clarity of content and time of completion. Participants were invited to complete the second questionnaire online using a survey platform (SurveyMonkey). If no answers were obtained within a 6-week period, participants were invited to complete the questionnaire on the phone.

Density of and proximity to domestic ruminants

The geographical coordinates and the size (e.g. number of bovine, caprine and ovine heads) of each registered agricultural enterprise in Quebec for the years 2010 and 2014 were obtained from the Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ). The average number of animals of each species in each enterprise for 2010 and 2014 was calculated. The distance between the 2014 place of residence of each participant and the nearest cattle, sheep and goat farm was estimated in ArcGIS Desktop version 10.5.1 (ESRI, Redlands, CA, USA), as well as the number of farms and animals in a 5 km radius around the place of residence of each participant. The 2014 home addresses of the participants obtained from the parent questionnaire were geo-referenced using their full address (house number, street name and 6-digit postal code) using GeoPinpoint Suite 6.4 software (DMTI Spatial Inc., ON, Canada).

Serological tests

The sera were screened for the presence of IgG antibodies to *C. burnetii* phase II antigen using the Panbio *Coxiella burnetii* (Q fever) IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Alere Inc., Ottawa, Ontario) in 2019 since it is a less laborious test than the immunofluorescence assay (IFA). The Panbio IgG ELISA kit has been reported to have a sensitivity of 71% and a specificity of 96% (Field et al., 2002), and therefore a low antibody detection threshold was used to improve its sensitivity. Serum samples with a positive or equivocal result (Panbio index values ≥ 0.9) after screening with the ELISA were confirmed using an IFA for the detection of IgG antibodies against phase I and phase II antigens of *C. burnetii* (Focus Diagnostics, USA). Overall sensitivities of the Focus Diagnostic IFA have been estimated with 100% and 93% for detection of IgG antibodies to phases II and I, respectively, in sera from patients with acute infection, and 100% for the detection of IgG to both phases in sera from patients with past infection (Herremans et al., 2013). All tests were performed at the National Microbiology Laboratory (NML) in

Winnipeg, Canada, according to the manufacturers' instructions. IFA positivity was determined using a cut-off titer of 1:32 to either phase I or phase II IgG antibodies.

Statistical analysis

The seroprevalences of *C. burnetii* with exact 95% confidence intervals were estimated for regions with zero or one seropositive result (Laurentides, Laval and Montréal). For regions with at least two seropositive individuals identified (Lanaudière and Montérégie), the seroprevalence with 95% confidence intervals was adjusted for household clustering.

The associations between the explanatory variables extracted from the questionnaires and from the animal production database and *C. burnetii* seropositivity were estimated using logistic regression models. A sub-analysis was performed only on participants who had not moved in the 10 years prior to blood collection to investigate the association between living in proximity to ruminant farms and *C. burnetii* seropositivity. All the explanatory variables were categorized using medians for continuous variables. Categories of some variables were combined to avoid having a category without any observation, to ensure model convergence. Univariable analyses were performed and variables with associations with a *P* value $<.20$ were selected for inclusion in a full multivariable model. In the presence of two strongly correlated variables ($OR > 8$ with exact chi-square test for binary variables or assessing contingency tables for categorical variables with more than two categories), only one variable was retained based on higher biological relevance or smaller *P* value. A manual backward selection was used to determine the final model using a *P* value $>.05$ as a criterion for rejection. However, when the removal of a variable changed the estimated odds ratios of other statistically significant variables present in the model by more than 20%, it was retained in the model as a potential confounder. The fit of the final model was

evaluated with the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. If two variables with both a small P value ($P \leq .06$) were too correlated to both be included in the multivariable model, the model was analyzed with one of these variables and an alternative model was analyzed with the other variable. A sensitivity analysis was performed to assess the possible effect of household clustering by randomly selecting one participant per household and re-estimating the final multivariable model; this procedure was repeated ten times. Similar associations were obtained from the final multivariable model and all predictors remained statistically significant, suggesting that the household clustering had a negligible effect on the estimates. Therefore, the full sample was utilized for the final multivariable model. Odds ratio with 95% confidence intervals were used to present the results. These analyses were conducted using SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

The spatial distribution of the participants based on their serological result, and the bovine and the small ruminant farm densities in a 5 km radius were mapped using ArcGIS. The presence of high and low risk circular clusters of seropositivity was explored at the postal code level using the Kulldorff spatial scan statistic (Kulldorff, 1997) performed in SatScan version 9.6 software (MA, USA). A Bernoulli model was utilized with cases and controls defined as seropositive and seronegative participants, respectively, with a maximum cluster size representing 50% of the study sample and a minimum number of two cases per cluster. Statistical significance ($\alpha = 0.05$) was determined using 9999 Monte Carlo replications.

Results

Study population

Nearly three quarters of the participants in the parent study on arboviruses - 358 individuals and the family members of two deceased participants - agreed to take part in the current study on *C. burnetii*. This resulted in a total of 360 individuals with data on seropositivity to *C. burnetii* and on socio-behavioural factors measured using the 2014 questionnaire. Ten people refused to participate and a family member from one deceased participant could not be reached. The other 114 potential participants could not be reached (absence of reply following email, mail and/or phone contact, or invalid contact information). Sera from the latter individuals were tested anonymously and included in the prevalence estimation per region (Figure 1).

Forty-four people refused to answer the 2018 questionnaire, leaving 308 (86% of those successfully contacted and consenting) and eight (2%) participants with fully and partly completed information, respectively. These 316 participants were from 257 different households with one, two and three participants selected from 199, 57 and one household, respectively.

Serological results

Twenty-four and 16 sera of the 474 tested by ELISA were positive and equivocal, respectively. Of the 40 ELISA-positive or equivocal sera, 20 were IFA-positive (Figure 1). Of the 20 IFA-positive samples, 3 (15%) had titers of phase I IgG antibodies higher than 1:32, while 16 (80%) had titers of phase II IgG antibodies higher than 1:32 with the highest detected titer being 1:2048. No household clustering effect was observed with the serological results as the maximum number of seropositive participants found per household was one. The samples tested by ELISA that resulted in a Panbio index value of 0.8 (under but close to the threshold) were tested by IFA and were all IFA-negative (Figure 2). The highest estimated seroprevalence was obtained for the region of Laval with 11.1% (95% CI: 0.3-48.3) followed by the regions of Montérégie, Lanaudière

and Montréal with seroprevalence estimates of 5.9% (95% CI: 3.0-8.9), 2.6% (95% CI : 0.0-5.6), and 1.2% (95% CI: 0.0-6.5) respectively. The region of Laurentides had the lowest result with 0% (95% CI: 0.0-23.2) (Table 2).

Risk factor analysis

The available sample size with complete information (i.e. 316 participants including 17 with seropositive results) allows for the detection of odds ratio of ≥ 4 for a dichotomous risk factor (in which at least 20% of participants were included in each category) at a statistical power of 80% and alpha of 5%.

From the data obtained via the two questionnaires (summarized in Tables 3 and 4), seven variables with a $P < .20$ in the univariable analysis were selected for multivariable analysis. The variables ‘having lived or worked on a ruminant farm during a lifetime’, ‘having lived or worked on a bovine farm during a lifetime’, and ‘having lived or worked on a small ruminant farm during a lifetime’ were all correlated; only the one with the lowest P value (small ruminant farm) was included in the full multivariable model. The variable ‘having contact with animals during work or leisure activities between 2009 and 2014’ was also excluded from multivariable modelling because it was multicollinear with the variable ‘occupational contact with animals between 2009 and 2014’ and had a greater P value than the latter. The variable ‘region’ was excluded because it was closely related to other variables related to ruminant production. Following the backward manual selection, only two variables were statistically significant: ‘having lived or worked on a small ruminant farm during a lifetime’ and ‘occupational contact with animals between 2009 and 2014’. Categories (being an animal health technician and having another occupational contact with animals) of the latter variable were not statistically different and were combined for the

multivariable analysis to improve the precision of model coefficients. Participants having lived or worked on a small ruminant farm had 5.4 (95% CI: 1.6-17.7) times the odds of seropositivity than participants who had not. Veterinarians and veterinary students had 6.2 (95% CI: 1.6-24.0) times the odds of seropositivity compared to participants who did not work in contact with animals (Table 5). The odds of seropositivity were 1.2 (95% CI: 0.3-4.7) times higher in participants other than veterinarians working in contact with ruminants, cats or dogs than in participants who did not work in contact with animals but was not statistically significant.

An alternative analysis using the variable ‘having lived or worked on a bovine farm during a lifetime’ instead of ‘having lived or worked on a small ruminant farm during a lifetime’ resulted in a non-significant OR (2.1; 95% CI: 0.7-6.0).

No multivariable model using spatial data could be run because the only two variables with a $P < .20$ were too correlated to be both included in the model (Table 6).

Spatial distribution

The geographical distribution of the participants according to their serological results, as well as the bovine and the small ruminant farm densities in the five studied administrative regions, are mapped in Figure 2. No statistically significant clusters of high or low proportion of seropositivity were found using the Kulldorff spatial scan test (all $P \geq .67$).

Discussion

This is the first exploratory study investigating *C. burnetii* seropositivity in the human population in five administrative regions of southwestern Quebec, which allowed for the exploration of the impact that different environmental characteristics might have on the prevalence of this zoonotic

infection. Indeed, the studied regions showed various ruminant farm densities which allowed for an investigation of the impact of several living environmental risk factors, such as living in proximity to ruminant farms and living in a high ruminant density area, in addition to individual characteristics of exposure to *C. burnetii*. This study allowed us to explore these notions in an endemic context and to add to the limited available information on factors associated with human seropositivity to this microorganism in Quebec.

The ELISA screening of the 474 samples was executed with a low antibody threshold to decrease the probability of obtaining false negative results. Confirmation of the ELISA-equivocal and ELISA-positive results was then performed using an IFA to identify probable false positives and thus to counter the lack of specificity of the Panbio IgG ELISA kit since cross-reactions with other microorganisms have been reported with this test (Field et al., 2002). The IFA-negative results obtained from the samples that had a Panbio index value of 0.8 when tested by ELISA show that the method used for the ELISA screening was sufficient to equal the IFA sensitivity (Figure 2). The confidence intervals of the seroprevalence estimates were not adjusted for the sensitivity and specificity of the diagnostic procedure because no reliable values for the IFA could be found in the literature. Nevertheless, the IFA is considered as a reference test even if imperfect (Eldin et al., 2017).

The highest seroprevalence estimate was expected to be from Montérégie, the region with the highest ruminant farm density of all of the studied areas. However, no statistically significant difference was observed between the regions. It should be noted that the seroprevalence estimates observed in the Laval (11.1%; 95% CI: 0.3-48.3) and the Laurentides (0%; 95% CI: 0.0-23.2) regions should be interpreted with caution due to large imprecision associated with their small sample sizes. In Laval, the only positive participant detected had been in contact with goats once

a year between 2009 and 2014 when visiting an establishment housing domestic animal in this same region. In the Laurentides, the absence of detection is most likely due to the small sample size rather than absence of exposure, as cases of Q fever were previously reported in this region; 7 Q fever cases were reported in 2012 in this region (INSPQ, 2019). Only one positive participant was detected in Montréal, an urban city. This participant reported occasionally helping a family member with chores on a stable as the only potential risk factor of exposure to *C. burnetii*. Contact with horses has been identified as a possible risk factor for *C. burnetii* infection in human (Karagiannis et al., 2009) and DNA from *C. burnetii* has been isolated from stable dust (Desjardins et al., 2018). However, the role of horses in the transmission of *C. burnetii* to humans has not been documented or established. Stray cats can also be found in stables and are a known potential source of *C. burnetii* transmission to humans.

We found an overall proportion of seropositive participants of 4.2% in the five regions of Quebec. This estimate is close to what has been reported (3.1%; 95% CI: 2.1-4.3) in the general adult (≥ 20 years of age) population of the United States; a seroprevalence that was determined using a combination of the same tests used in this study (Anderson et al., 2009). The low seroprevalences estimated in this study might reflect prevalences in a situation of endemicity in areas with limited livestock raising. Nevertheless, the fact that the bacterium is circulating in the province increases the risk of outbreaks. Indeed, prior to the 2007 outbreak in the Netherlands, the largest Q fever outbreak ever documented, a nationwide seroprevalence survey using a similar serological testing method as this study, reported an overall proportion of *C. burnetii* seropositive participants of 2.4% (Schimmer et al., 2012). Despite the low estimates obtained in this project, other seroprevalence studies undertaken in the province of Quebec have identified groups at risk based on higher seroprevalences using a similar method as our study; 28% in shepherds in the Lower-

Saint-Laurent-River region (Dolce et al., 2003) and 15% in trappers in the Quebec City area (Lévesque et al., 1995).

A 5 year-retrospective period was chosen for the questionnaire to assess the risk of exposure to *C. burnetii* to take into account the persistent antibodies while minimizing possible recollection errors. Furthermore, the questionnaire was completed in 2018, 4 years after the period of interest, so previous exposures that were less likely to be affected by a recall bias, such as having lived or worked on a farm during a lifetime, were covered by the questionnaire. That said, a recall bias is still possible for some of the data obtained via this questionnaire such as having had contact with ruminants during leisure activities in the past. Since the questionnaire was completed before the serological results were available, and participants reported never having been diagnosed with a *C. burnetii* infection, if a misclassification bias is present, it would be non-differential.

Studies have investigated the association between seropositivity to *C. burnetii* antibodies and living or working on a ruminant farm (all species combined); in Northern Ireland odds of seropositivity were higher among farmers in comparison to non-farmers (OR = 5.3; 95% CI: 3.4-8.5) (McCaughey et al., 2008). And in the Netherlands, before the 2007-2010 Q fever outbreak, seropositivity was associated with keeping ruminants with other farm animals (OR = 8.2; 95% CI: 3.3-20.8) and without other farm animals (OR = 3.8; 95% CI: 1.1-13.1) (Schimmer et al., 2012). In this study, the potential risk factor of living or working on a farm was investigated separately for small ruminants and bovine. The multivariable analysis showed that having lived or worked on a small ruminant farm during a lifetime was positively associated with *C. burnetii* seropositivity (OR = 5.4; 95% CI: 1.6-17.7). On the other hand, having lived or worked on a bovine farm during a lifetime was not statistically significant in the univariable (OR = 2.7; 95% CI: 1.0-7.4; $P = .06$) and alternative multivariable analysis (OR = 2.1; 95% CI: 0.7-6.0; $P = .18$).

However, studies have identified cattle farmers and cattle farm residents as a group at risk of *C. burnetii* infection, as high seroprevalences were observed among these individuals (Schimmer et al., 2014; Sun et al., 2016).

It is well established that veterinarians and veterinary students are at greater risk of *C. burnetii* infection, and our study supports this conclusion. Despite veterinarians being aware of the risk of transmission of this zoonotic bacterium when in contact with animals, preventive measures previously identified such as wearing a mask and wearing a lab coat or equivalent are not consistently applied (Whitney et al., 2009). Indeed, in this study among veterinarians reporting assisting parturition, only a minority (3/14) reported wearing a mask and gloves. The reasons for non-compliance of veterinarians when at risk should be investigated.

No statistically significant differences were observed between participants working in contact with animals, excluding veterinarians and veterinary students, and those who did not work with animals. This is likely because close to a third (17/53) of the participants who reported working with animals were actually working in an occupation field with minimal or occasional contact with animals, such as working as a receptionist in a veterinary clinic. Approximately half (27/53) of these participants were animal health technicians; 22% worked with ruminants and the remaining worked mainly with cats and dogs. Only one of these animal health technicians had detectable *C. burnetii* antibodies, which suggests that the risk of exposure incurred by veterinary technicians might not be the same as that of veterinarians. However, the number of years of work in the field could differ for these groups of participants; this information was not available it could not be investigated further.

No associations between living environmental characteristics, such as living in proximity to ruminant farms, and *C. burnetii* seropositivity were found to be statistically significant. However,

the descriptive statistics associated with living in proximity to a bovine farm indicate a probable higher risk for people living within a 2 km radius of a bovine farm in comparison to participants living further away. Ruminants are a possible source of *C. burnetii* transmission to humans in Quebec as coxiellosis is endemic in ruminant herds in this province. Indeed, prevalences at the herd level of 44.6%, 66.7% and 70.8% have been reported in bovine, caprine and ovine herds respectively (Turcotte, 2015). A systematic review conducted on studies documenting Q fever outbreaks reported that small ruminants, but not cattle, were identified as the likely source for all the outbreaks, and that living in proximity to those animal productions was identified as a significant risk factor for infection (Clark et al., 2018). A study of the substantial Q fever outbreak in the Netherlands identified living within 2 km of a positive goat farm as a high risk factor for seropositivity (relative risk 31.1; 95% CI : 16.4-59.1) (Schimmer et al., 2010). Additionally, living within 1 km of a farm with more than 50 goats was significantly associated with *C. burnetii* seropositivity (prevalence ratio 1.9; 95% CI: 1.2-3.0) (Pijnacker et al., 2017). In the Netherlands, the reported ruminant densities of the most affected region were approximately 42 goats or sheep/km² and 129 cattle/km² (van der Hoek et al., 2012) while the densities observed in this study were much lower with maximums of 0.04 goat or sheep/km² and 0.25 cattle/km² (Table 1). This substantial small ruminant density difference could explain why the risk associated with living close to a small ruminant farm is higher in the Netherlands compared to Quebec. Furthermore, the bovine/small ruminant density ratio is twice that observed in the Netherlands, and therefore cattle could possibly represent a great risk in Quebec.

The overall proportion of seropositive participants (4.2%) shows that *C. burnetii* may be of public health concern in southwestern Quebec. Q fever is a notifiable disease in Quebec, and in the five study regions, 29 Q fever cases were reported from 2011 to 2014, with Montérégie being the

region with the highest number of cases, consistent with our results as the highest number of seropositive participants were detected in this region, which also has the highest ruminant farm density of the regions studied. Although persistent *C. burnetii* infections occur in less than 5% of primary infections and primarily in susceptible individuals, it is important to consider infections with this agent since the main persistent infections that occur (endocarditis and vascular infection) can result in a fatality (Anderson et al., 2013). Therefore, it is relevant that clinicians recognize those at a higher risk of *C. burnetii* seropositivity to ensure they are tested, diagnosed, properly followed and treated if necessary. It is also important to think about establishing measures to prevent human infections with this agent in the general population, since the diversified and nonspecific clinical signs of an acute and a persistent infection can lead to underdiagnosis, and thus to a lack of or wrong treatment. In this study, higher seropositivity was identified in veterinarians and people living or working on small ruminant farms. In Quebec, public health messaging is designed to raise awareness among goat and sheep farmers and confirmed cases of the risks of infection associated with contact with infected animals. Despite government interventions and the education provided to veterinarians, the risk to these individuals is still high. Vaccination of people at a high risk of infection should be potentially considered, as vaccination is currently used in Australia for certain occupational groups (Gidding et al., 2009). However, because human vaccination can cause severe reactions in people who have been previously exposed to this zoonotic agent, and to prevent infections of individuals from the general population, it would be more effective to intervene at the animal level. The vaccination of small ruminant herds may result in a decrease in bacterial excretion and a reduction in environmental contamination and human infection (Hogerwerf et al., 2011).

Limits

Participants of this study were not randomly selected; they were selected from a convenience pool of dog owners attending randomly selected veterinary clinics and hospitals. Thus, the observed seroprevalences measured might not be representative of the general adult population of each administrative region. According to a survey conducted in 2013 in the province of Quebec, 24% of Quebec households own at least one dog and 78% of dogs over 1 year of age are sterilized (AMVQ, 2013). The latter information supports the idea that dog owners are not at an increase risk of exposure to *C. burnetii*, since the involvement of dogs in Q fever cases is rare and secondary to parturition. However, because the recruitment of participants was conducted in veterinary clinics and because veterinarians were allowed to participate, veterinarians might be overrepresented in this study. Indeed, veterinarians represent about 5% of the participants, while the estimated proportion of veterinarians in the population of the studied regions is about 0.05% (Institut de la statistique du Québec, 2015). Therefore, we believe that the seroprevalence estimates from this study might be overestimated, so inferences to the general adult population of southwestern Quebec should be made cautiously. The seroprevalence is higher among the participants who agreed to participate in this study (5.3%) in comparison to the proportion of seropositive individuals who were tested anonymously (0.9%). It is possible that veterinarians had a greater interest in participating in this study in comparison to non-veterinarians, but among the potential participants, similar proportions of veterinarians and non-veterinarians agreed to take part in this study, and likewise for the proportion of participants who agreed to fill in the questionnaire. Therefore, we believe that the associations measured based on the data of the 2018 questionnaire were not biased toward veterinarians.

This study was a secondary analysis and therefore had a fixed sample size of 485 participants. As a result, the power and precision of the seroprevalence estimates and the risk factor analysis could

not be optimized by increasing the sample size. This limitation mostly affected the precision of the prevalence estimates of two regions, Laurentides and Laval, and possibly the ability to detect weaker associations.

Conclusion

The results obtained in this study show that exposure to *C. burnetii* occurs in the human population in the five administrative regions of the province of Quebec. Living or working on a small ruminant farm and being a veterinarian were the two factors found to be associated with *C. burnetii* seropositivity in this study. We believe that the implementation of a small ruminant vaccination program would be an effective approach to decrease occupational risk and to reduce the risk of exposure to the general population. Preventive small ruminant vaccination has been identified as the most effective measure to control and prevent Q fever outbreaks (Bontje et al., 2016), since vaccination decreases abortions and bacterial excretion which reduces environmental contamination and thus reduces risk of human infection (Arricau-Bouvery et al., 2005). An economic study reported that the cost of a small ruminant vaccination program is relatively low compared to the public health cost that followed the Q fever outbreak that occurred in the Netherlands (Van Asseldonk et al., 2013). No living environmental characteristics were found to be significantly associated with seropositivity in this study, but studies with an adequate sample size should be performed to further investigate environmental risk factors in an endemic setting to complement prevention and control strategies already in place. Further studies should also be performed to examine risk factors associated with seropositivity in the human population of the province of Quebec.

Acknowledgement

We acknowledge the NML for performing the laboratory tests and the MAPAQ for providing the animal production data. We also acknowledge the individuals who participated in this project.

Financial support

This research was funded by student grants from the Centennial Funds from the Faculty of veterinary medicine of the Université de Montréal, from the Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique (GREZOSP), and from the Public Health Agency of Canada (PHAC).

Conflict of interest

None.

References

- Association des médecins vétérinaires en pratique des petits animaux (AMVQ), Ville de Montréal, Centre de distribution de médicaments vétérinaires (CDMV) (<https://www.sterilisationanimalequebec.info/statistiques/il-y-maintenant-plus-de-2-5-millions-de-chats-et-de-chiens-au-quebec/>). Accédé le 13 mai 2019.
- Anderson, A., Bijlmer, H., Fournier, P.-E., Graves, S., Hartzell, J., Kersh, G. J., Limonard, G., Marrie, T. J., et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2013; 62(3): 1-29.
- Anderson, A. D., Kruszon-Moran, D., Loftis, A. D., McQuillan, G., Nicholson, W. L., Priestley, R. A., Candee, A. J., Patterson, N. E., et al. Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003-2004. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2009; 81(4): 691-4.
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., Dufour, P., Rousset, E., & Rodolakis, A. Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine*. 2005; 23(35): 4392-402.

- Beck, M. D., Bell, J. A., Ernest, W. S., & Huebner, R. J. Q Fever Studies in Southern California: II. An Epidemiological Study of 300 Cases. *Public Health Reports* (1896-1970). 1949; 64(2): 41-56.
- Bontje, D. M., Backer, J. A., Hogerwerf, L., Roest, H. I. J., & van Roermund, H. J. W. Analysis of Q fever in Dutch dairy goat herds and assessment of control measures by means of a transmission model. *Preventive veterinary medicine*. 2016; 123: 71-89.
- Buhariwalla, F., Cann, B., & Marrie, T. A dog-related outbreak of Q fever. *Clinical infectious diseases*. 1996; 23(4): 753-5.
- Clark, N. J., & Soares Magalhaes, R. J. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. *BMC infectious diseases*. 2018; 18(1): 218.
- Dahlgren, F. S., Haberling, D. L., & McQuiston, J. H. Q fever is underestimated in the United States: a comparison of fatal Q fever cases from two national reporting systems. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015; 92(2): 244-6.
- Desjardins, I., Joulie, A., Pradier, S., Lecollinet, S., Beck, C., Vial, L., Dufour, P., Gasqui, P., et al. Seroprevalence of horses to *Coxiella burnetii* in an Q fever endemic area. *Veterinary microbiology*. 2018; 215: 49-56.
- Dolce, P., Belanger, M. J., Tumanowicz, K., Gauthier, C. P., Jutras, P., Masse, R., Montpetit, C., Bernatchez, H., et al. *Coxiella burnetii* seroprevalence of shepherds and their flocks in the lower Saint-Lawrence River region of Quebec, Canada. *The Canadian journal of infectious diseases*. 2003; 14(2): 97-102.
- Eldin, C., Melenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S., Mege, J. L., Maurin, M., et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clinical microbiology reviews*. 2017; 30(1): 115-90.
- Field, P. R., Santiago, A., Chan, S. W., Patel, D. B., Dickeson, D., Mitchell, J. L., Devine, P. L., & Murphy, A. M. Evaluation of a novel commercial enzyme-linked immunosorbent assay detecting *Coxiella burnetii*-specific immunoglobulin G for Q fever prevaccination screening and diagnosis. *Journal of clinical microbiology*. 2002; 40(9): 3526-9.
- Gidding, H. F., Wallace, C., Lawrence, G. L., & McIntyre, P. B. Australia's national Q fever vaccination program. *Vaccine*. 2009; 27(14): 2037-41.
- Hermans, T., Jeurissen, L., Hackert, V., & Hoebe, C. Land-applied goat manure as a source of human Q-fever in the Netherlands, 2006–2010. *PloS one*. 2014; 9(5): e96607.
- Herremans, T., Hogema, B. M., Nabuurs, M., Peeters, M., Wegdam-Blans, M., Schneeberger, P., Nijhuis, C., Notermans, D. W., et al. Comparison of the performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the serodiagnosis of acute Q fever by quality assessment. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013; 75(1): 16-21.
- Hogerwerf, L., van den Brom, R., Roest, H. I. J., Bouma, A., Vellema, P., Pieterse, M., Dercksen, D., & Nielen, M. Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, the Netherlands. *Emerging infectious diseases*. 2011; 17(3): 379-86.

- Honarmand, H. Q Fever: an old but still a poorly understood disease. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2012; 2012: 131932.
- Huijskens, E., Smit, L., Rossen, J., Heederik, D., & Koopmans, M. Evaluation of patients with community-acquired pneumonia caused by zoonotic pathogens in an area with a high density of animal farms. *Zoonoses and public health*. 2016; 63(2): 160-6.
- Institut National de Santé Publique du Québec. *Portrait des zoonoses entériques au Québec, 2000-2017*. Publié en 2019.
- Institut de la statistique du Québec. *Panorama des régions du Québec*. Publié en 2015.
- Jajou, R., Wiolders, C. C., Leclercq, M., van Leuken, J., Shamelian, S., Renders, N., van der Hoek, W., & Schneeberger, P. Persistent high antibody titres against *Coxiella burnetii* after acute Q fever not explained by continued exposure to the source of infection: a case-control study. *BMC infectious diseases*. 2014; 14: 629.
- Karagiannis, I., Schimmer, B., Van Lier, A., Timen, A., Schneeberger, P., Van Rotterdam, B., De Bruin, A., Wijkmans, C., et al. Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of the Netherlands. *Epidemiology and infection*. 2009; 137(9): 1283-94.
- Kulldorff, M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics-Theory and methods*. 1997; 26(6): 1481-96.
- Ladbury, G. A., Van Leuken, J. P., Swart, A., Vellema, P., Schimmer, B., Ter Schegget, R., & Van der Hoek, W. Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009. *BMC infectious diseases*. 2015; 15: 372.
- Lévesque, B., De Serres, G., Higgins, R., D'Halewyn, M.-A., Artsob, H., Grondin, J., Major, M., Garvie, M., et al. Seroepidemiologic study of three zoonoses (leptospirosis, Q fever, and tularemia) among trappers in Québec, Canada. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1995; 2(4): 496-8.
- Magouras, I., Hunninghaus, J., Scherrer, S., Wittenbrink, M., Hamburger, A., Stärk, K., & Schüpbach-Regula, G. *Coxiella burnetii* infections in small ruminants and humans in Switzerland. *Transboundary and emerging diseases*. 2017; 64(1): 204-12.
- Marrie, T. J., MacDonald, A., Durant, H., Yates, L., & McCormick, L. An outbreak of Q fever probably due to contact with a parturient cat. *Chest*. 1988; 93(1): 98-103.
- Marrie, T. J., & Raoult, D. Q fever--a review and issues for the next century. *International journal of antimicrobial agents*. 1997; 8(3): 145-61.
- McCaughey, C., McKenna, J., McKenna, C., Coyle, P., O'Neill, H., Wyatt, D., Smyth, B., & Murray, L. Human seroprevalence to *Coxiella burnetii* (Q fever) in Northern Ireland. *Zoonoses and public health*. 2008; 55(4): 189-94.
- Santé et Services sociaux Québec (<http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/maladies-a-declaration-obligatoire/mado/demarche-pour-les-laboratoires/>). Accédé le 14 January 2019.
- Pijnacker, R., Reimerink, J., Smit, L. A. M., van Gageldonk-Lafeber, A. B., Zock, J. P., Borlee, F., Yzermans, J., Heederik, D. J. J., et al. Remarkable spatial variation in the

- seroprevalence of *Coxiella burnetii* after a large Q fever epidemic. *BMC infectious diseases*. 2017; 17(1): 725.
- Raoult, D., Marrie, T., & Mege, J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet infectious diseases*. 2005; 5(4): 219-26.
- Rocheleau, J. P., Michel, P., Lindsay, L. R., Drebot, M., Dibernardo, A., Ogden, N. H., Fortin, A., & Arsenault, J. Emerging arboviruses in Quebec, Canada: assessing public health risk by serology in humans, horses and pet dogs. *Epidemiology and infection*. 2017; 145(14): 2940-8.
- Rousset, E., Russo, P., Pépin, M., & Raoult, D. Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France. *Médecine et Maladies infectieuses*. 2001; 31: 233-46.
- Salmon, M., Howells, B., Glencross, E., Evans, A., & Palmer, S. Q fever in an urban area. *The Lancet*. 1982; 319(8279): 1002-4.
- Schimmer, B., Notermans, D. W., Harms, M. G., Reimerink, J. H., Bakker, J., Schneeberger, P., Mollema, L., Teunis, P., et al. Low seroprevalence of Q fever in the Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiology and infection*. 2012; 140(1): 27-35.
- Schimmer, B., Schotten, N., van Engelen, E., Hautvast, J. L. A., Schneeberger, P. M., & van Duijnhoven, Y. T. H. P. *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk for humans on dairy cattle farms, the Netherlands, 2010-2011. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20(3): 417-25.
- Schimmer, B., ter Schegget, R., Wegdam, M., Züchner, L., de Bruin, A., Schneeberger, P. M., Veenstra, T., Vellema, P., et al. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC infectious diseases*. 2010; 10: 69-.
- Sun, W.-W., Cong, W., Li, M.-H., Wang, C.-F., Shan, X.-F., & Qian, A.-D. *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk factors in cattle farmers and farm residents in three northeastern provinces and Inner Mongolia autonomous region, China. *BioMed research international*. 2016; 2016: 7059196-.
- Tonge, J. I. Q fever. *Annual Report of the Health and Medical Services, Queensland*, 1954-55. 1955: 90.
- Turcotte, M.-È. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par *Coxiella Burnettii* chez les ruminants d'élevage au Québec. 2015.
- Van Asseldonk, M., Prins, J., & Bergevoet, R. Economic assessment of Q fever in the Netherlands. *Preventive veterinary medicine*. 2013; 112(1-2): 27-34.
- van den Berg, E. J., Wielders, C. C., Schneeberger, P. M., Wegdam-Blans, M. C., & van der Hoek, W. Spatial analysis of positive and negative Q fever laboratory results for identifying high- and low-risk areas of infection in the Netherlands. *Infection ecology and epidemiology*. 2013; 3.
- van der Hoek, W., Hunink, J., Vellema, P., & Droogers, P. Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions. *International journal of environmental health research*. 2011; 21(6): 441-51.

- van der Hoek, W., Morroy, G., Renders, N. H., Wever, P. C., Hermans, M. H., Leenders, A. C., & Schneeberger, P. M. Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. *Advances in experimental medicine and biology*. 2012; 984: 329-64.
- Whitney, E. A. S., Massung, R. F., Candee, A. J., Ailes, E. C., Myers, L. M., Patterson, N. E., & Berkelman, R. L. Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. *Clinical infectious diseases*. 2009; 48(5): 550-7.
- Woldehiwet, Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Research in veterinary science*. 2004; 77(2): 93-100.

Table 1. Regional characteristics of five administrative regions of southwestern Quebec, Canada

Demographic characteristics	Administrative region				
	Lanaudière	Laurentides	Laval	Montréal	Montréal
Total population as of 1 July 2014¹	492 234	586 051	420 870	1 988 243	1 508 127
% of Quebec population in 2014¹	6.0	7.1	5.1	24.2	18.4
Cattle production²					
Number of farms	519	538	2	2	2733
Min-max of animal/farm	1-2036	1-1820	80-124	5-158	1-2280
Number of animals	3 7455	4 1732	204	163	189 083
Goat production²					
Number of farms	35	56	2	1	164
Min-max of animal/farm	1-200	1-120	7-60	5	1-388
Number of animals	716	632	67	5	7 056
Sheep production²					
Number of farms	91	80	3	1	279
Min-max of animal/farm	2-1250	1-645	4-40	7	1-1725
Number of animals	13 127	7 551	54	7	32 669
Area (km²) in 2011¹	12 422	20 771	247	499	11 131

¹Data obtained from the Institut de la statistique du Québec.

²Calculated from data provided by the MAPAQ; it comprises all bovine, caprine and ovine of all production type (dairy and meat) that were registered in 2010 and 2014. Average for 2010 and 2014 are presented.

Table 2. Estimated seroprevalence to *C. burnetii* and 95% confidence intervals (CI) in all tested human participants by administrative regions of Quebec, Canada, 2014 (n = 474)

	N participants	N seropositive participants	Observed prevalence	
			%	95% CI
Region				
Lanaudière	115	3	2.6	0.0-5.6 ¹
Laurentides	14	0	0.0	0.0-23.2 ²
Laval	9	1	11.1	0.3-48.3 ²
Montréal	253	15	5.9	3.0-8.9 ¹
Montréal	83	1	1.2	0.0-6.5 ²

¹ 95% confidence intervals adjusted for clustering by household

² 95% confidence intervals determined by exact estimations

Table 3. Descriptive statistics of participants' characteristics collected via a questionnaire completed in 2014 and *P* value from univariable logistic regression modelling the seropositivity to *Coxiella burnetii* in five administrative regions of Quebec, Canada (n = 360)

Characteristics of participants	Number of participants	Seropositive participant		<i>P</i> value ¹
		N	%	
Administrative region of residency²				.13
Lanaudière	83	3	3.6	
Laurentides	9	0	0.0	
Laval	6	1	16.7	
Montréal	197	14	7.1	
Montréal	65	1	1.5	
Sex				.33
Female	246	11	4.5	
Male	114	8	7.0	
Age³				.95
18-24	19	0	0.0	
25-34	62	5	8.1	
35-44	87	4	4.6	
45-54	96	10	10.4	
55-64	65	0	0.0	
≥ 65	31	0	0.0	
Number of hours spent outside per week in summer				.66
≤ 20	188	9	4.8	
> 20	172	10	5.8	
Moved between 2004 and 2014				.63
Yes	190	9	4.7	
No	170	10	5.9	

¹Likelihood ratio test *P* value.

²The adjacent regions of Lanaudière and Laurentides were combined for analysis due to lack of model convergence secondary to category with no seropositive participants.

³The participants under the age of 44 as well as the participants over the age of 45 were respectively combined for analysis due to lack of model convergence secondary to categories with no seropositive participants.

Table 4. Descriptive statistics of participants' characteristics collected via a questionnaire completed in 2018 and *P* value from univariable logistic regression modelling the seropositivity to *Coxiella burnetii* in five administrative regions of Quebec, Canada (n = 316)

Characteristics of participants	Number of participants ¹	Seropositive participant		<i>P</i> value ²
		N ¹	%	
Knowledge of Q fever/<i>C. burnetii</i>				.26
Yes	43	4	9.3	
No	273	13	4.8	
Having lived or worked on a farm during a lifetime³				
<i>Ruminant farm</i>				.03
Yes	74	8	10.8	
No	242	9	3.7	
<i>Bovine farm</i>				.06
Yes	68	7	10.3	
No	247	10	4.1	
<i>Small ruminant farm</i>				.003
Yes	31	6	19.4	
No	285	11	3.9	
Occupational contact with animals between 2009 and 2014				.03
Yes, as veterinarian or veterinarian student ⁴	18	4	22.2	
Yes, as an animal health technician or animal health technician student	27	1	3.7	
Yes, other occupations ⁵	26	3	11.5	
No	245	9	3.7	
Having contact with animals during work or leisure activities between 2009 and 2014				
<i>Dog and/or cat</i>				.09

Characteristics of participants	Number of participants ¹	Seropositive participant		P value ²
		N ¹	%	
Yes, during work activities	58	6	10.3	.98
Yes, during leisure activities (dog owners)	257	11	4.3	
<i>Small ruminant</i>				
Yes, during work activities	16	1	6.3	
Yes, during leisure activities only	150	9	6.0	
No	129	7	5.4	.93
<i>Bovine and/or cervids</i>				
Yes, during work activities	24	1	4.2	
Yes, during leisure activities only	93	5	5.4	
No	170	10	5.9	
Having contact with new born between 2009 and 2014				
<i>Puppies and/or kittens</i>				.19
Yes, has witnessed birth ⁶	59	6	10.2	
Yes, new-born less than 1 month old	57	4	7.0	
No	183	7	3.8	
<i>Kids/lambs and/or calves⁷</i>				.52
Yes, has witnessed birth ⁸	11	1	9.1	
Yes, new-born less than 1 month old	20	0	0.0	
No	273	16	5.9	
Hunting activities				.72
Yes ⁹	25	1	4.0	
No	284	16	5.6	
Drinking raw milk				.38
Yes, cow's milk	19	2	10.5	
No	287	15	5.2	

¹The "I don't know" answers of the questionnaire were considered as missing values, and 8 participants did not complete the questionnaire, therefore the number of participants is inconsistent throughout the variables.

²Likelihood ratio test *P* value.

³For this variable we refer to the year of birth up until the blood collection (so birth up to 2014).

⁴Of the 18 participants of this category, 17 are veterinarians and one is a veterinary student

⁵Other occupations in contact with animals mainly includes working in a veterinary clinic, zoo or animal shelter (excluding veterinarians and animal health technicians), on a farm or in a slaughterhouse.

⁶Of the 59 participants who witnessed the birth of puppies or kittens, 41 were present in the room during birth and 18 were present in the room after birth. Also, 16 had no contact with the birth material, 25 had contact at least once without any protection, 12 had contact with gloves, and 6 had contact with gloves and a mask.

⁷The category 'Yes, has witnessed birth' was combined with 'Yes, new-born less than 1 month old' for analysis due to lack of model convergence secondary to a category with no seropositive participants.

⁸Of the 11 participants who witnessed the birth of ruminants, ten were present during birth and one after birth. Also, four were never in contact with birth materials, six were in contact at least once without any protection, and one had contact with birth materials with gloves.

⁹Of the 25 participants taking part in hunting activities, 12 butcher the animal they hunt. The main hunted species are small mammals, birds and cervids.

Table 5. Final multivariable logistic regression model of potential risk factors for *C. burnetii* seropositivity in five administrative regions of Quebec, Canada, 2014 (N = 316)

Variable and categories	OR	95% CI ¹	P value ¹
Having lived or worked on a small ruminant farm during a lifetime			
Yes	5.4	1.6-17.7	.006
No	ref.		
Occupational contact with animals between 2009 and 2014			
Yes, as a veterinarian or veterinarian student	6.2	1.6-24.0	.008
Yes, other occupations ²	1.2	0.3-4.7	.77
No	ref.		

¹Wald test 95% confidence intervals and *P* value.

²Other occupations in contact with animals mainly includes working in a veterinary clinic, zoo or animal shelter (including animal health technician and excluding veterinarians), on a farm or in a slaughterhouse.

Table 6. Descriptive statistics of participants' living characteristics obtained via spatial analysis from the personal information collected via a questionnaire completed in 2014 and *P* value from univariable logistic regression modelling the seropositivity to *Coxiella burnetii* in five administrative regions of Quebec, Canada (n = 360) with a sub analysis for the participants who did not move between 2004 and 2014 (n = 170)

Living characteristics of participants	All participants			Participants who did not move ¹				
	Number of participants	Seropositive participants		<i>P</i> value ²	Number of participants	Seropositive participants		<i>P</i> value ²
		N	%			N	%	
Distance between the place of residence and the nearest farm								
<i>Ruminant farm</i>				.29				.17
< 2 km	129	10	7.8		60	6	10.0	
Between 2 and 5 km	114	4	3.5		58	3	5.2	
>5km	117	5	4.3		52	1	1.9	
<i>Bovine farm</i>				.20				.16
< 2 km	121	10	8.3		59	6	10.2	
Between 2 and 5 km	119	4	3.4		59	3	5.1	
>5km	120	5	4.2		52	1	1.9	
<i>Small ruminant farm</i>				.90				.85
< 2 km	50	2	4.0		24	2	8.3	
Between 2 and 5 km	150	8	5.3		78	4	5.1	

>5km	160	9	5.6		68	4	5.9	
Number of farms in a 5 km radius around the place of residence								
<i>Ruminant farm</i>				.44				.24
> 10	121	9	7.4		56	5	8.9	
≤ 10	122	5	4.1		62	4	6.5	
None	117	5	4.3		52	1	1.9	
<i>Bovine farm</i>				.35				.24
> 8	115	9	7.8		56	5	8.9	
≤ 8	125	5	4.0		62	4	6.5	
None	120	5	4.2		52	1	1.9	
<i>Small ruminant farm</i>				.87				.35
> 2	86	5	5.8		39	4	10.3	
≤ 2	114	5	4.4		63	2	3.2	
None	160	9	5.6		68	4	5.9	
Number of animals in a 5 km radius around the place of residence								
<i>Ruminants</i>				.44				.26
> 715	121	9	7.4		58	5	8.6	
≤ 715	122	5	4.1		60	4	6.7	
None	117	5	4.3		52	1	1.9	
<i>Bovine</i>				.43				.25

> 475	120	9	7.5		57	5	8.8
≤ 475	120	5	4.2		61	4	6.6
None	120	5	4.2		52	1	1.9
<i>Small ruminants</i>				.32			.40
> 105	125	4	3.2		61	2	3.3
≤ 105	75	6	8.0		41	4	9.8
None	160	9	5.6		68	4	5.9

¹ The sub analysis only includes the participants who did not move for 10 years before blood collection (so between 2004 and 2014).

² Likelihood ratio test *P* value.

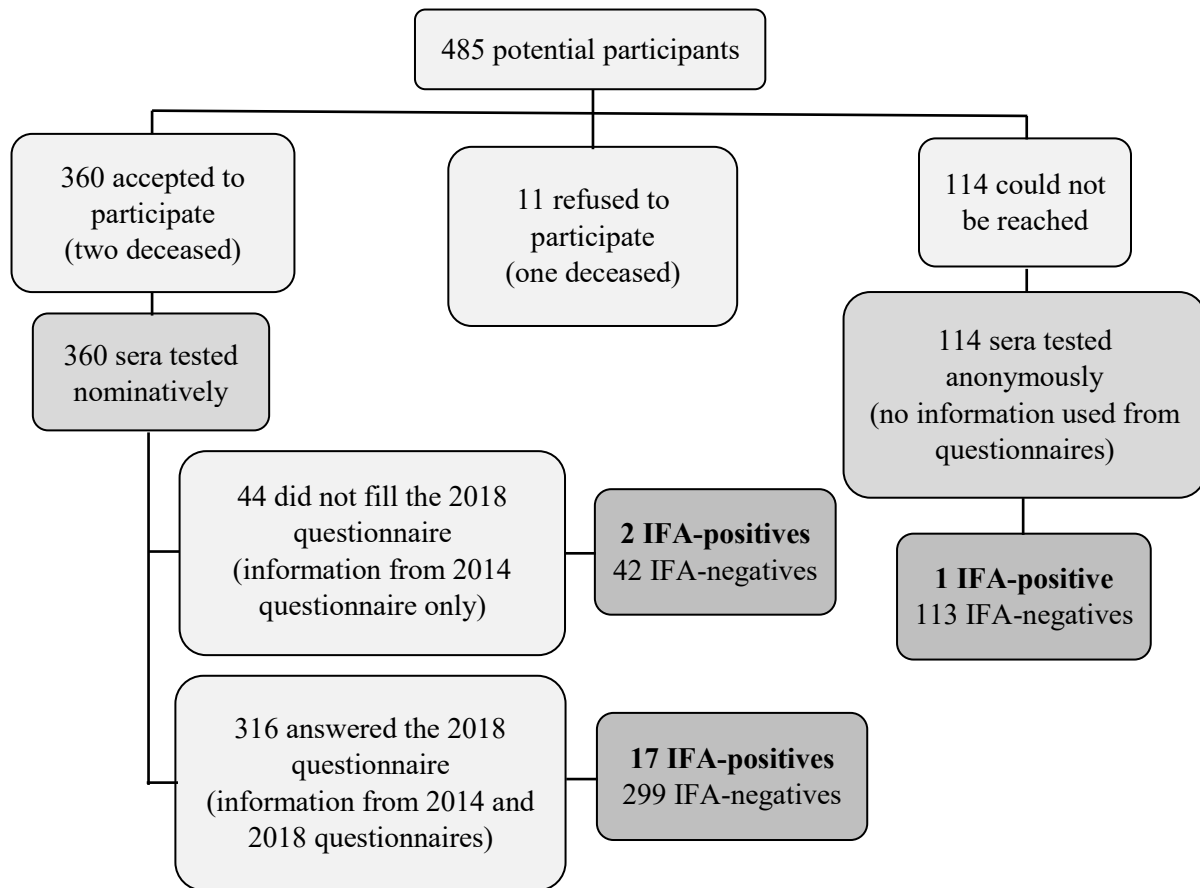


Figure 1.1 Flowchart illustrating the selection of participants, collection of information and results for a *C. burnetii* seroprevalence study in Quebec, Canada, from a source population of 485 potential participants from which sera were available from a 2014 study.

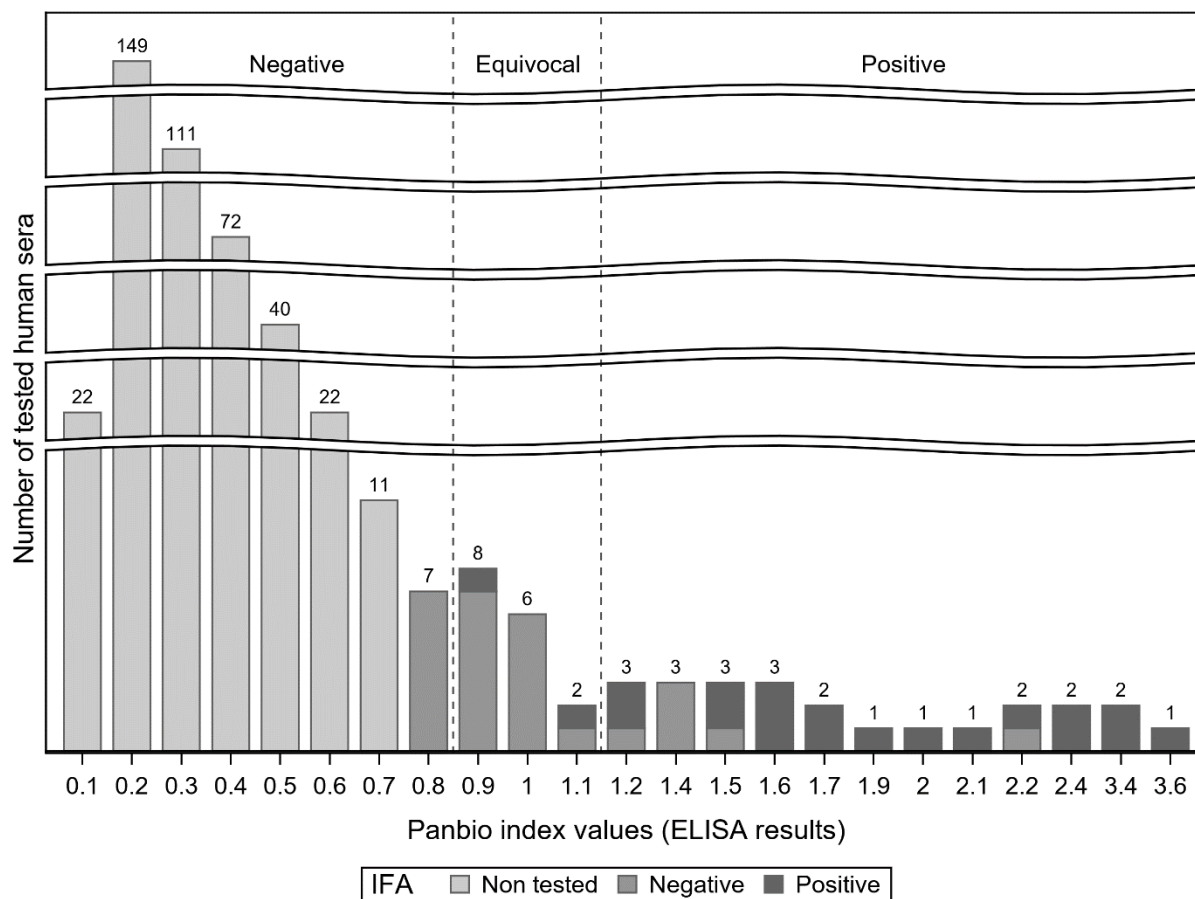


Figure 1.2 Distribution of the sera tested by ELISA according to their Panbio index values (quantitative results) and their qualitative interpretation with the IFA results for the ELISA-positive sera, ELISA-equivocal sera and ELISA-negative sera with a Panbio index values close to the equivocal threshold.

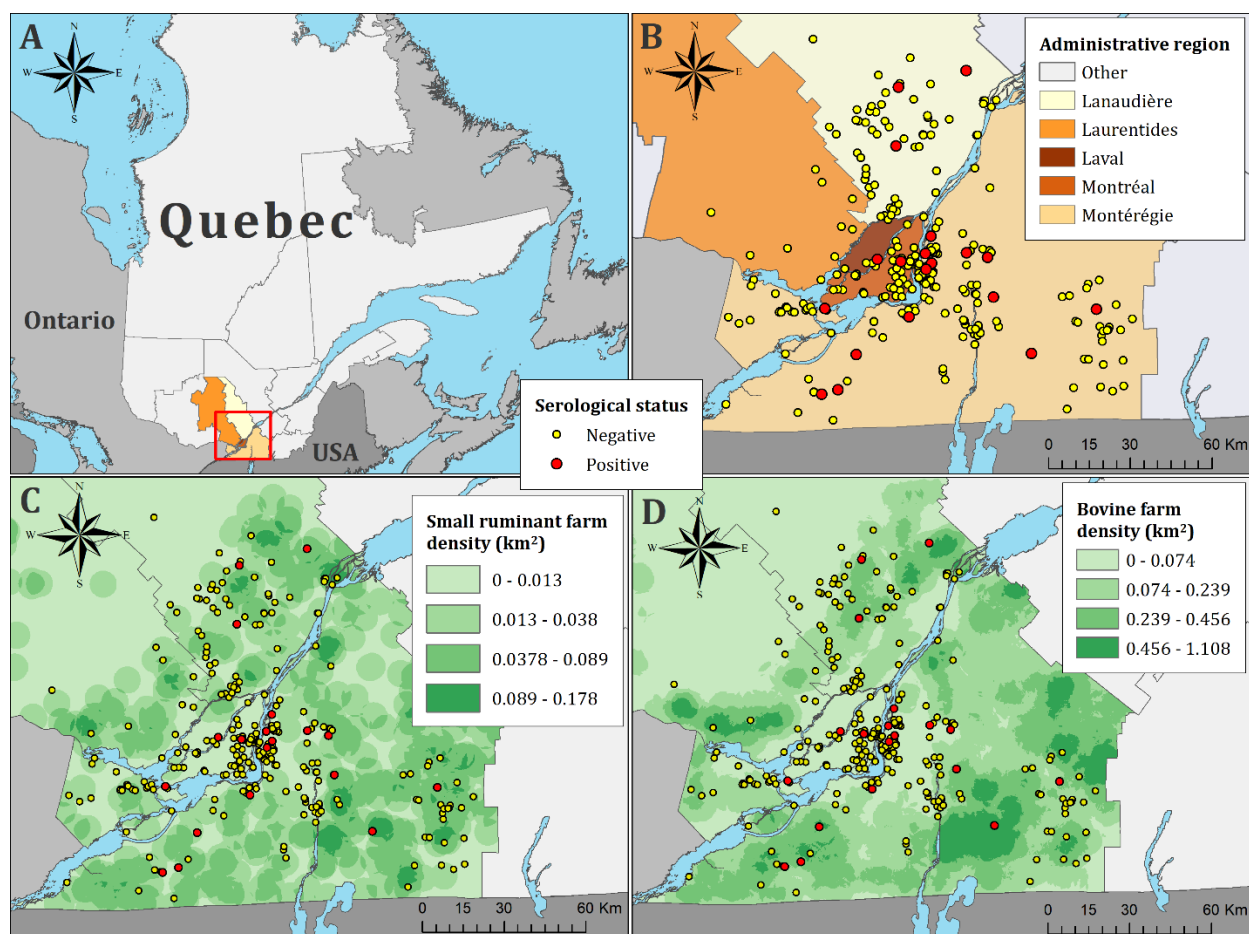


Figure 1.3 Study area, geographical distribution of participants and distribution of ruminant farm density.

A. Study area: southwestern portion of the province of Quebec, Canada. **B.** Geographical distribution of the participants (360) according to their serological status in the five administrative regions studied (qualitatively identified). **C.** Geographical distribution of the small ruminant farm density (km^2) calculated in ArcGIS using a point density in a 5 km radius around the participants' place of residence. **D.** Geographical distribution of the bovine farm density (km^2) calculated in ArcGIS using a point density in a 5 km radius around the participants' place of residence.

4. Discussion générale

Cette étude avait pour but d'estimer la séroprévalence à *C. burnetii* dans la population adulte générale humaine de cinq régions administratives du sud-ouest du Québec et d'investiguer les facteurs de risques y étant associés. Quoique d'autres études visant à déterminer la séroprévalence à cette bactérie ont déjà été effectuées au Québec, elles ont été réalisées il y a plusieurs années, dans d'autres régions et principalement chez des personnes avec un risque occupationnel (Campagna et al., 2011; Dolce et al., 2003; Lévesque et al., 1995). Ainsi, ce projet de recherche permet d'actualiser les informations disponibles tout en étant le premier visant à fournir un portrait de la séroprévalence à *C. burnetii* dans la population humaine de ces régions et investiguant les facteurs de risque environnementaux au Québec. Les éclosions de fièvre Q survenues en Europe, dont celle massive s'étant produite aux Pays-Bas, ont entraîné la tenue de nombreuses études visant à explorer les facteurs de risque d'infection à *C. burnetii* dans la population générale de ces pays. Ces études ont apporté de nouvelles connaissances sur le rôle des caractéristiques environnementales dans la transmission de cet agent zoonotique des ruminants aux humains dans une situation d'éclosion. Le projet de recherche effectué dans le cadre de cette maîtrise permet d'explorer ces notions dans un contexte endémique et d'enrichir le peu d'information disponible sur l'infection humaine par ce microorganisme au Québec.

4.1 Retour sur les résultats

La proportion globale de participants séropositifs à *C. burnetii* (4.2%) obtenue dans cette étude est légèrement plus élevée que celle rapportée aux Pays-Bas (2.4%) l'année précédant l'éclosion importante qui est survenue dans ce pays (Schimmer et al., 2012b). Les séroprévalences basses estimées dans notre étude ne signifient donc pas que le Québec est à l'abri de possibles éclosions

à cet agent. Cependant, elles suggèrent que *C. burnetii* circule dans la population générale québécoise et que les infections à cet agent se produisent sporadiquement dans les régions étudiées. Parmi les régions avec un nombre d'échantillons adéquat (Lanaudière, Montérégie et Montréal), la séroprévalence estimée la plus élevée a été observée en Montérégie, la région avec la densité de fermes de ruminants la plus élevée. En effet, les densités de fermes de ruminants estimées en Montérégie, à Lanaudière et à Montréal sont respectivement de 0.29, 0.052 et 0.008 ferme par km².

Un participant séropositif résidant à Montréal a rapporté, comme seul facteur de risque potentiel, avoir effectué occasionnellement des tâches dans une écurie, supposant un rôle potentiel des chevaux dans la transmission de *C. burnetii* aux humains. Des connaissances limitées sur l'épidémiologie des infections à cet agent chez les équins sont disponibles (Marenzoni et al., 2013). Quelques études ont rapporté la présence d'anticorps contre *C. burnetii* dans le sérum de chevaux en Asie, en Europe et au Canada (Desjardins et al., 2018; George et al., 1987; Seo et al., 2016). Une revue systématique portant sur les études de prévalence chez les chevaux a estimé que la séroprévalence moyenne retrouvée chez cette espèce n'est pas statistiquement différente de celle rapportée chez les ruminants (Marenzoni et al., 2013). Également, cet agent pathogène a été isolé dans plusieurs cas d'avortement et de mort néonatale chez cette espèce, suggérant une possible implication de cette bactérie dans les problèmes reproducteurs équins (Leon et al., 2012). Lors d'éclosions de fièvre Q, les investigations effectuées chez les chevaux sont marginales comparativement à celles effectuées chez les ruminants (Marenzoni et al., 2013). Lors de l'éclosion survenue aux Pays-Bas, avoir un contact avec des chevaux ou poneys et faire fréquemment de l'équitation ont été identifiés comme potentiels facteurs de risque de séropositivité, mais aucune investigation plus poussée n'a été effectuée chez cette espèce

(Karagiannis et al., 2009). Il serait donc intéressant d'investiguer davantage le rôle des équins dans la transmission de *C. burnetii* aux humains ou du moins comme possible réservoir de cette bactérie au Québec. La présence possible de rongeurs et de chats errants dans les écuries pourrait également être une source de la bactérie dans cet environnement. Le rôle de ces animaux dans la transmission de *C. burnetii* et comme réservoir de cet agent zoonotique a été investigué dans plusieurs études (Gardon et al., 2001; Goyette et al., 1994; Marrie et al., 1988a; Thompson et al., 2012), cependant des études pourraient être réalisées pour approfondir les connaissances sur ces sujets au Québec.

Le fait de travailler ou résider sur une ferme de chèvres et/ou moutons a été identifié comme facteur de risque de séropositivité à *C. burnetii* dans notre étude, ainsi que dans de précédentes études (Dolce et al., 2003; Schimmer et al., 2012a). D'après le questionnaire de ce projet, parmi les 28 participants ayant vécu ou travaillé sur une ferme de petits ruminants et n'étant pas vétérinaires, seulement un a rapporté avoir assisté à la parturition de chèvres ou de moutons, et ce sans aucune protection. Le risque encouru par ces producteurs est connu et des interventions sont faites par le MAPAQ en collaboration avec le centre d'expertise en production ovine (CEPOQ), entre autres, pour amoindrir ce risque. Ceux-ci sensibilisent les personnes diagnostiquées et les producteurs d'un troupeau suspecté ou confirmé positif à *C. burnetii*, via le médecin vétérinaire praticien de cet élevage et des conférences. La vaccination du troupeau peut être abordée comme mesure préventive; cependant, celle-ci n'est généralement pas envisagée par l'éleveur vu le faible enjeu économique que pose la coxiellose dans un troupeau. Le MAPAQ gère également un programme intégré de santé animale au Québec (PISAQ) qui offre aux éleveurs de petits ruminants intéressés des visites sanitaires durant lesquelles le producteur est sensibilisé à ce microorganisme et supporté dans le diagnostic d'avortement à cet agent. Toutefois, les

producteurs non intéressés ainsi que leurs employés et familles restent à risque. Il serait donc intéressant d'envisager d'autres mesures pouvant diminuer le risque pour tous.

L'analyse multivariable alternative, incluant la variable explicative « avoir travaillé ou vécu sur une ferme de bovins » qui était non significative, mais proche de l'être dans les analyses univariées, n'a pas mené à un modèle significatif. Cependant, des séroprévalences à *C. burnetii* élevées ont déjà été rapportées chez les producteurs bovins et leurs familles dans plusieurs études (Schimmer et al., 2014; Sun et al., 2016). Il se peut donc que notre étude ait manqué de puissance pour identifier cette variable comme facteur de risque puisque la taille d'échantillon disponible n'était pas suffisante pour détecter des associations faibles (voir la section 4.2.1.1 *Taille d'échantillon* pour plus de détails).

L'analyse multivariable a également identifié, comme facteur de risque de séropositivité à *C. burnetii*, être vétérinaire ou étudiant vétérinaire. Parmi les 18 vétérinaires ayant participé à cette étude, deux pratiquaient dans le domaine des grands animaux (caprins, ovins et bovins), 15 travaillaient avec les petits animaux (principalement chiens et chats) et un était encore étudiant en médecine vétérinaire. Au total, quatre vétérinaires ont obtenu un résultat sérologique positif, plus précisément 50% (1/2) des vétérinaires de grands animaux et 20% (3/15) des vétérinaires de petits animaux. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats, mais une tendance peut être observée. Celle-ci s'apparente à ce qui a précédemment été rapporté, que les vétérinaires travaillant avec les ruminants sont plus à risque (Whitney et al., 2009). L'occupation vétérinaire a été identifiée à risque dans de précédentes études et des investigations plus poussées ont été réalisées pour identifier des facteurs de risque spécifiques dans cette profession (De Rooij et al., 2012; Schimmer et al., 2012a; Whitney et al., 2009). Le fait de porter des accessoires de protection a été identifié comme facteur protecteur de séropositivité à *C. burnetii* chez ceux-ci (Whitney et

al., 2009). Cependant, d'après le questionnaire de ce projet de recherche, le port de vêtements protecteurs, gants et masques est rarement respecté par les personnes à risque lors d'un contact avec des animaux au moment de la parturition. En effet, lors d'assistance à la parturition et de contact avec du matériel de naissance, 21% (3/14) des vétérinaires ont répondu porter des gants et un masque, 43% (6/14) porter seulement des gants, puis 36% (5/14) ne mettre aucune protection. Par l'enseignement, les médecins vétérinaires et étudiants vétérinaires sont aux faits des risques encourus par un contact avec des animaux infectés par *C. burnetii*. Connaissant les modes d'excrétion, de transmission et d'infection, ils comprennent les mesures préventives devant être respectées pour diminuer le risque. Cependant, les résultats de cette étude démontrent que des mesures préventives de base ne sont pas toujours appliquées par ces professionnels de la santé animale. Il serait intéressant d'en connaître les raisons.

Cette étude a démontré que les participants rapportant travailler en contact avec des animaux, excluant les vétérinaires et étudiants vétérinaires, n'ont pas un risque significativement plus élevé que ceux n'ayant aucun contact avec les animaux dans le cadre de leur travail. Parmi les 53 participants inclus dans cette catégorie, 27 étaient des techniciens en santé animale (TSA), plus précisément six travaillaient avec les grands animaux, 19 avec les petits animaux et un était étudiant en technique de santé animale (pour un participant TSA l'information n'est pas disponible). Seulement 3.7% (1/27) des TSA ont obtenu un résultat sérologique positif ce qui est beaucoup plus faible que le 22% (4/18) observé chez les vétérinaires. Ce participant séropositif était un TSA travaillant avec les chiens et les chats. Ces résultats suggèrent que le risque est plus élevé pour les vétérinaires que pour les TSA. Cependant, ces deux professions, œuvrant dans le même domaine de la santé animale, sont similaires et le contact avec les animaux et leurs

sécrétions est réel pour les deux. Il serait intéressant d'approfondir ce qui différencie le risque encouru dans ces deux occupations.

Notre étude n'a identifié aucune association entre les caractéristiques environnementales reliées aux élevages de ruminants et la séropositivité à *C. burnetii*. Seules les fréquences descriptives en analyse univariée de la variable « avoir résidé à proximité d'une ferme bovine » indiquent un possible effet de résider dans un rayon de 2 km d'un de ces élevages. C'est la proximité aux élevages de petits ruminants, surtout de chèvres, qui a été associée à des infections à cet agent zoonotique aux Pays-Bas lors de l'importante éclosion survenue dans ce pays (van der Hoek et al., 2012b). Cette différence pourrait être secondaire au fait que la densité de productions de petits ruminants est beaucoup plus élevée aux Pays-Bas que celle retrouvée au Québec. Dans les régions du sud-ouest du Québec, c'est la densité des élevages de bovins qui est importante et c'est cette espèce qui semble présenter un risque. De plus amples investigations devraient cependant être réalisées pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

4.2 Validité de l'étude

4.2.1 Échantillonnage et biais de sélection

Ce projet de maîtrise est basé sur une précédente étude dans laquelle les participants humains ont été recrutés par accommodement parmi des adultes (18 ans et plus) propriétaires de chiens visitant des établissements vétérinaires. La participation originale des participants n'a pas été influencée par leur intérêt potentiel envers la fièvre Q, puisque cet objectif n'était pas encore planifié à ce moment. Également, nous pensons que le risque de biais entraîné par la sélection de personnes à risque d'arboviroses ou ayant un intérêt potentiel envers les arbovirus est faible puisque leurs facteurs de risque sont différents de ceux d'une infection à *C. burnetii* (Rocheleau et al., 2018).

Pour ce qui est du recrutement des participants pour notre projet, nous ne pensons pas non plus qu'il ait biaisé notre sélection puisque *C. burnetii* semble méconnue de la population. En effet, en consultant le questionnaire répondu par 316 participants du projet, seulement 13% des participants rapportaient avoir déjà entendu parler de la fièvre Q. Cette sélection ne semble donc pas avoir été influencée par un potentiel intérêt envers cet agent zoonotique. Toutefois, la sélection s'est effectuée parmi des propriétaires de chiens, qui ne représentent pas la majorité de la population; seulement 24% des foyers québécois possèdent un chien (AMVQ, 2013). Il est possible de soupçonner qu'un propriétaire de chien soit plus à risque d'être séropositif à *C. burnetii*, soit par contact avec son propre chien, soit par le fait qu'il est plus enclin à être en contact avec d'autres animaux. Cependant, nous considérons ce risque faible puisque la grande majorité des chiens de plus d'un an est stérilisée au Québec (AMVQ, 2013) tandis que la transmission de cet agent zoonotique des chiens aux humains a été très rarement rapportée et dans des cas de parturition (Buhariwalla et al., 1996). Il est également possible de suspecter qu'être propriétaire de chien peut entraîner des contacts avec des animaux sauvages ou d'autres chiens pour ceux faisant des marches en forêt avec leur animal ou visitant des parcs à chiens par exemple, mais ne devrait pas influencer le fait d'avoir des contacts avec des ruminants domestiques, la source principale des infections humaines à *C. burnetii*. De plus, une étude a conclu que le fait de vivre avec un chien ou un chat n'augmentait pas le risque de séropositivité à ce microorganisme (Skerget et al., 2003). De ce fait, nous pensons que les propriétaires de chien n'ont pas un risque plus élevé d'être séropositifs à *C. burnetii* que le reste de la population. Cela étant dit, il est possible de supposer que la proportion de vétérinaires parmi les propriétaires de chiens est plus élevée que celle des vétérinaires dans la population générale. Cette proportion aurait d'autant plus été accentuée dans notre échantillon par la méthode d'échantillonnage des chiens effectuée dans le cadre du projet

portant sur les arboviroses. Lors de ce dernier, environ 20 chiens ont été sélectionnés par accommodement par les employés de chacune des 89 cliniques vétérinaires participantes; les chiens des vétérinaires et techniciens en santé animale pouvaient participer au projet. Ceci a probablement occasionné un biais de sélection vers les chiens des employés de ces établissements vétérinaires. L'échantillonnage des humains s'est par la suite effectué sur une base volontaire parmi les personnes adultes résidant à la même adresse que le chien sélectionné. Il est possible que les personnes travaillant dans le domaine vétérinaire aient été plus enclines à participer au projet accentuant ainsi la représentation des vétérinaires dans l'échantillon. Dans notre étude, 6.1% (29/474) des sérums testés anonymement ou nominativement provenaient de participants qui étaient vétérinaires au moment de l'échantillonnage. Considérant qu'en 2014 les vétérinaires représentaient environ 0.03% (2353/8.15 millions) de la population québécoise et un maximum de 0.05% de la population des cinq régions administratives étudiées (2353/≈5 millions), nous pensons qu'ils sont surreprésentés dans notre échantillon (Institut de la statistique du Québec, 2015; Métiers Québec, 2018). Ainsi, la validité interne et la validité externe sont à risque d'avoir été influencées par cette sélection. L'échantillon de l'étude pourrait donc ne pas être représentatif de la population cible qui est la population générale adulte du sud-ouest du Québec. Étant donné le risque accru de séropositivité à *C. burnetii* encouru par les vétérinaires (De Rooij et al., 2012; Meadows et al., 2017), nous estimons que les séroprévalences présentées dans cette étude surestiment possiblement le risque pour la population générale du sud-ouest du Québec. Cela étant dit, nous ne pensons pas que ce biais de sélection ait un impact majeur sur nos résultats, puisque la grande majorité des vétérinaires participant à cette étude pratique dans le domaine des petits animaux. Leur risque est moins élevé que celui encouru par les vétérinaires de grands animaux (Whitney et al., 2009), mais reste tout de même plus important que celui de la population générale.

Étant donné que l'échantillonnage a été réalisé pour un précédent projet de recherche, il n'a pas été effectué dans le but de répondre spécifiquement aux objectifs de cette étude. Idéalement, un échantillonnage aléatoire simple aurait été réalisé. Celui-ci aurait permis d'avoir un échantillon indubitablement représentatif de la population cible, et ainsi de s'assurer d'avoir une bonne validité externe. Cette sélection aurait également permis de calculer, en plus d'une séroprévalence pour chaque région, une estimation globale pour ces régions. Des caractéristiques environnementales propres à chaque région, telles que la densité régionale d'élevages de ruminants, peuvent influencer la séropositivité à *C. burnetii*, l'issue de cette étude. Toutefois, une stratification par région n'aurait pas été nécessaire puisque les caractéristiques environnementales sont visées par l'analyse des facteurs de risque. De plus, la taille d'échantillon aurait pu être calculée pour optimiser la puissance et la précision dans la mesure du possible; c'est-à-dire en considérant les ressources temporelle et monétaire disponibles pour le projet.

Le pourcentage de participants séropositifs ayant accepté de participer au projet sur la fièvre Q, 5.3% (19/360), est beaucoup plus important que la prévalence d'infection obtenue parmi les sérums testés anonymement, 0.9% (1/114). Parmi les participants potentiels vétérinaires, 79% ont accepté de participer au projet, alors que 76% des participants potentiels non vétérinaires ont accepté de participer. Le taux de participation au sein de ces deux groupes est similaire, donc les vétérinaires n'ont pas été de façon très importante plus enclins à participer au projet sur la fièvre Q comparativement aux participants non vétérinaires. Pour ce qui est de la participation au questionnaire, le taux de réponse a été d'environ 88%; sur les 360 participants de l'étude, 316 ont accepté de le remplir et parmi ceux-ci, 308 l'ont complété. Nous ne pensons pas qu'il y ait eu un biais de sélection envers les vétérinaires parmi les participants ayant répondu au questionnaire.

puisque 83% des vétérinaires contactés ont accepté d'y répondre, alors que 88% des participants contactés ayant une profession autre que vétérinaire ont répondu au questionnaire.

4.2.1.1 Taille d'échantillon

Tel que précédemment mentionné, la taille d'échantillon prédéterminée pour ce projet de recherche a empêché l'optimisation de la puissance de l'étude et de la précision des résultats obtenus. La puissance d'une étude représente son habileté à détecter un effet lorsqu'une réelle différence existe (Dohoo et al., 2003). Un manque de puissance accroît donc l'erreur de type II qui correspond à conclure à une absence de différence statistiquement significative alors qu'une différence est présente dans la population (Dohoo et al., 2003). Des calculs ont été effectués a priori pour déterminer si l'échantillon disponible était suffisant pour effectuer les analyses visées par ce projet de recherche. Tout d'abord, un calcul de la taille d'échantillon requise pour estimer une faible prévalence a été effectué pour déterminer si l'échantillon disponible était suffisant pour conduire cette étude. Selon EpiTools epidemiologic calculator (Ausvet), une taille d'échantillon plus faible que 19 participants ne permet pas d'estimer, avec une précision de 0.05, une séroprévalence de 1.2% (estimé de la population générale de la région du Bas-Saint-Laurent lors d'une précédente étude (Dolce et al., 2003)), en considérant un *alpha* équivalent à 5%. Seules les tailles d'échantillon des régions de Laval et des Laurentides respectivement de 9 et 11 sont plus faibles que celle nécessaire. Les séroprévalences estimées dans ces régions manquent de précision et devraient donc être interprétées avec précaution. Ensuite, un calcul a été effectué à partir des données disponibles suivant la détermination de la séroprévalence, pour savoir s'il était justifié de procéder à des analyses de facteurs de risque. Basée sur le nombre de participants ayant répondu au questionnaire du projet et le nombre de participants ayant obtenu un résultat sérologique positif, la procédure PROC POWER a été utilisée dans SAS pour déterminer avec

quelle grandeur d'effet une association pourrait être détectée avec une puissance de 80% dans cette étude. Selon ce calcul, des associations quantifiées par des rapports de cote égaux ou supérieurs à quatre pourront être détectées conditionnellement à une proportion des participants dans chaque catégorie du facteur de risque d'au moins 20%. Cette information nous indique alors que cette étude peut détecter de fortes associations, mais probablement manquer de puissance pour détecter des effets réels plus faibles. Ces derniers peuvent toutefois être importants dans la population pour expliquer l'exposition s'ils sont associés à des expositions fréquentes.

4.2.2 Questionnaire et biais d'information

La collecte des informations sur les facteurs de risque s'est effectuée à l'été 2018 via un questionnaire créé à cet effet. Des membres de l'équipe de recherche et des civils ont testé ce questionnaire pour évaluer sa répétabilité. La fiabilité de quelques données obtenues via cet outil pourrait être faible, puisque les questions se réfèrent aux années 2009 à 2014, donc remontent jusqu'à neuf ans en arrière. Il est donc assez probable qu'un biais de mémoire secondaire au temps soit présent ce qui peut entraîner une mauvaise classification des participants pour certaines variables explicatives. Les questions sur le contact avec des animaux domestiques adultes ou nouveau-nés dans un contexte de loisir entre 2009 et 2014 sont probablement à risque d'être influencées par un biais de mémoire, alors que pour les facteurs de risque tels que travailler en contact avec des animaux, avoir vécu sur une ferme durant sa vie, chasser ou encore consommer des produits laitiers non pasteurisés, le risque de biais serait très faible. Cette mauvaise classification est non-différentielle puisque le questionnaire a été rempli avant la détermination de l'issue, donc celle-ci ne peut pas avoir influencée les réponses. De plus, aucun participant n'a rapporté avoir été diagnostiqué avec une infection à *C. burnetii*, donc nous pensons qu'aucun participant n'avait connaissance de son statut sérologique envers cet agent lors de la complétion

du questionnaire. Une erreur de classification non différentielle tend généralement vers une sous-estimation des associations mesurées. Nous ne pensons pas que le biais de mémoire aurait pu être évité dans cette étude puisqu'il est secondaire au temps passé entre la prise de l'échantillon et la complétion du questionnaire. Toutefois, une manière de s'assurer d'une meilleure validité des réponses obtenues aurait été de conserver seulement les questions à faible risque de biais.

La majorité des questions du questionnaire étaient fermées et de type choix multiples pour assurer une constance dans les réponses ainsi que pour favoriser sa complétion. Pour favoriser un bon taux de réponse, nous avons offert la possibilité aux participants de répondre au questionnaire par téléphone avec un membre de l'équipe de recherche, nous avons également énoncé clairement le but du questionnaire, présenté une mise en page structurée sur la plateforme en ligne et indiqué dans la lettre et le courriel transmis aux participants le temps estimé (15 minutes) de complétion du questionnaire.

Ce questionnaire remonte jusqu'à l'année 2009 pour prendre en considération les facteurs de risque d'une ancienne infection pouvant potentiellement être détectée dans le cadre de cette étude. Une période de 5 ans a été prise pour tenir compte de la persistance des anticorps tout en essayant de minimiser le biais de mémoire considérant que la prise de sang remonte à 2014 et que le questionnaire serait rempli en 2018. Aucun consensus sur le temps de persistance des anticorps dans le sang suivant une infection à *C. burnetii* n'est disponible dans la littérature scientifique. Il est, en effet, difficile de différencier entre la persistance d'anticorps et la présence d'anticorps suivant une nouvelle exposition puisque les infections à cet agent passent souvent inaperçues. Des suppositions de persistance allant de 12 mois jusqu'à 18 ans sont rapportées (Tonge, 1955; Wegdam-Blans et al., 2012b). Même si aucun consensus n'existe sur la durée, il est reconnu que ce sont les IgG qui déclinent le plus lentement.

4.2.3 Méthode diagnostique

Dans la littérature scientifique, l'IFA est considéré comme étant le test sérologique de référence pour diagnostiquer un cas de fièvre Q puisqu'il peut distinguer entre une infection passée, aiguë et persistante (Wegdam-Blans et al., 2012b). En effet, l'IFA peut détecter les IgM et les IgG contre les antigènes des deux phases de *C. burnetii* dans un plus grand nombre de sérums que l'ELISA, et ce à différents temps; au moment de l'infection ainsi qu'à 3, 6 et 12 mois post-infection (Wegdam-Blans et al., 2012b). Cependant, aucun test et aucun seuil n'ont été validés comme méthode de choix pour estimer la séroprévalence à cet agent. Plusieurs études recommandent l'utilisation en paire de l'ELISA et de l'IFA, soit en favorisant la spécificité en confirmant les résultats positifs d'un test avec le second (Slaba et al., 2005), soit en maximisant la sensibilité en faisant un dépistage par ELISA et en testant par la suite avec un IFA les résultats déterminés négatifs à l'ELISA (Wegdam-Blans et al., 2012b). Une méthode visant à améliorer la sensibilité et la spécificité a été utilisée lors de ce projet de recherche. Par souci d'économie de temps et d'argent, un dépistage par ELISA a été effectué sur les 474 sérums, cette technique étant moins laborieuse et moins coûteuse qu'un IFA. Lors du dépistage par ELISA, un seuil bas de détection des anticorps a été utilisé pour améliorer la sensibilité, donc diminuer la probabilité d'obtenir des résultats faux négatifs. Les résultats d'ELISA incertains et positifs ont par la suite été testés par IFA, ce qui a permis d'identifier de faux positifs probables et contrer le manque de spécificité de l'ELISA. Les faux positifs pourraient être des sérums positifs à d'autres agents pathogènes tels que *Legionella pneumophila* ou *Leptospira interrogans*, puisque des réactions croisées ont été rapportées entre ces agents et *C. burnetii* avec l'ELISA utilisé dans le cadre de cette étude (Field et al., 2002). Pour valider la méthode utilisée de dépistage des sérums par ELISA, les échantillons ayant obtenu un résultat quantitatif de 0.8 (valeur index Panbio) à l'ELISA (ce qui correspond à

un résultat négatif mais proche du seuil d'incertitude) ont été testés par IFA. Tous ces échantillons étaient négatifs à l'IFA ce qui supporte le fait que le seuil de détection des anticorps utilisé pour l'ELISA était suffisamment bas pour imiter la sensibilité de l'IFA. L'imperfection des tests diagnostiques utilisés, au niveau de leur sensibilité et de leur spécificité, peut affecter la détermination de l'issue chez les séropositifs et séronégatifs, donc peut causer une mauvaise classification non différentielle des participants et tendre vers la sous-estimation.

Un seuil de détection des anticorps de 1 :16 a été utilisé pour l'IFA tel que recommandé par le fabricant. Dans la littérature scientifique, il n'y a pas de consensus sur le seuil de détection à utiliser. Les auteurs d'une étude ayant déterminé la séroprévalence à *C. burnetii* dans du sang de donneurs ont proposé d'augmenter le seuil de détection de l'IFA à 1 :512 et 1 :1024 respectivement pour les IgG de phase I et II (Villumsen et al., 2009). Cette recommandation a été basée sur le fait que la prévalence obtenue était trop élevée par rapport à celle attendue chez des personnes vivants en région urbaine et que de possibles réactions croisées auraient pu se produire (Villumsen et al., 2009). Toutefois, cette méthode vise à augmenter la spécificité de l'IFA sans tenir compte de sa sensibilité. Une méthode avec des seuils optimaux, considérant la sensibilité et la spécificité de ce test, devrait être déterminée pour uniformiser les études de séroprévalences et permettre leur comparaison.

Étant donné le but de cette étude, qui est de déterminer la séroprévalence à *C. burnetii*, la détermination d'un individu séropositif a été basée sur la présence d'anticorps IgG, ceux persistant le plus longtemps, pour détecter les infections antérieures et récentes. De plus, pour détecter autant les infections aiguës que celles persistantes, les IgG des phases II et I ont été cherchés.

4.2.4 Analyses statistiques

4.2.4.1 Seroprévalence

Les séroprévalences ont été estimées par une méthode exacte dans les régions de Laurentides, Laval et Montréal pour s'assurer de la validité des intervalles de confiance puisque ces régions avaient de petites tailles d'échantillon et/ou un faible nombre de séropositif (zéro ou un seul) (Dohoo et al., 2003). L'estimation des séroprévalences et intervalles de confiance pour les régions de Lanaudière et de la Montérégie a été ajustée pour un possible effet d'agrégation du lieu de résidence. Les résultats de séroprévalences obtenus dans cette étude auraient idéalement été ajustés pour l'imperfection du test IFA utilisé, celui déterminant le statut sérologique. Malheureusement, aucun ajustement n'a été fait puisqu'aucune étude ne rapporte la sensibilité et la spécificité de l'IFA utilisé dans ce projet. L'IFA est considéré par plusieurs comme étant un test de référence, même s'il n'est pas un vrai gold standard (Blaauw et al., 2012). Cependant, des études de validation de l'IFA devraient être réalisées pour pouvoir ajuster et interpréter les résultats obtenus avec celui-ci. La méthode d'ajustement de la séroprévalence avec ces intervalles de confiance à 95% voulant être utilisée dans ce projet était celle décrite par Lang et al. (2014). Cet ajustement tient compte de l'incertitude de l'estimation de la sensibilité et de la spécificité du test ayant servi à déterminer la séropositivité à *C. burnetii*. Une seule étude, dont le but était de comparer différents laboratoires de diagnostic, présentait les éléments nécessaires pour estimer la sensibilité de l'IFA (Herremans et al., 2013); toutefois, cette étude était basée sur une très petite taille d'échantillon, et la spécificité ne pouvait être estimée puisqu'elle était basée sur des échantillons supposés négatifs (sang de donneurs) et non pas confirmés négatifs. Utiliser ces données aurait sous-estimé la spécificité de l'IFA, ce qui aurait entraîné une sous-estimation des séroprévalences ajustées.

4.2.4.2 Facteur de risque

Les données de cette étude sont regroupées par région, puis par lieu de résidence. Puisque la majorité des tests statistiques supposent l'indépendance des données, il est important de tenir compte de potentiels effets d'agrégation dans les analyses. Ceux-ci peuvent entre autres être considérés dans des régressions mixtes en les mettant sous forme d'effets aléatoires. Il y a agrégation lorsque des observations partagent des caractéristiques communes (comme une exposition commune) qui ne sont pas explicitement considérées par les variables explicatives du modèle (Dohoo et al., 2003). Dans le cas de la région, les caractéristiques environnementales régionales reliées avec la séropositivité à *C. burnetii*, telles que la densité régionale de ruminants ou la proximité de résidence avec des élevages de ruminants, ont été incluses dans les analyses sous forme de prédicteurs. La région n'a donc pas été considérée comme un effet aléatoire. Pareillement pour le lieu de résidence, étant donné que pour la majorité des foyers un seul participant a été sélectionné. Il faudrait un nombre minimal moyen de 1.5 individu par lieu de résidence pour que ce dernier soit considéré comme un effet aléatoire. Un nombre minimal moyen de 1.2 individu par lieu de résidence a été mesuré pour cette étude. Interpréter les observations au niveau du lieu de résidence correspond donc à interpréter au niveau de l'individu. Les analyses des facteurs de risque ont alors été effectuées avec des régressions logistiques et non avec des modèles mixtes. Une analyse de sensibilité a tout de même été réalisée pour voir l'effet possible d'agrégation amené par le fait de résider dans une même résidence. Une dizaine de répétitions ont été effectuées en incluant aléatoirement un seul individu par résidence. Ces analyses n'ont pas affecté la significativité (valeur de p) des résultats. Ceci, en plus du fait qu'aucune famille (même lieu de résidence) ne présente deux participants séropositifs, nous indique que l'effet d'agrégation secondaire au fait de résider à la même adresse est peu probable.

La faible prévalence détectée dans cette étude a occasionné un débalancement de la banque de données puisqu'il y avait peu de positifs comparativement au nombre de négatifs. De ce fait, les catégories d'un prédicteur contenant peu ou aucune observation ont été regroupées pour permettre la convergence du modèle de régression logistique. Des régressions logistiques exactes auraient pu être utilisées pour ces variables explicatives; cependant, même avec la méthode exacte, la combinaison des catégories était nécessaire pour arriver à la convergence du modèle.

4.3 Retombées de l'étude et directions futures

Ce projet de recherche apporte de nouvelles informations sur la séropositivité à *C. burnetii* dans cinq régions du sud-ouest du Québec. Les résultats de séroprévalences obtenues fourniront aux institutions de santé publique de chaque région étudiée une estimation des infections non déclarées par cet agent, puisque les participants séropositifs ayant répondu au questionnaire ont rapporté n'avoir jamais été diagnostiqués avec une infection à *C. burnetii*. Aucune question sur la présence de signes cliniques actuels ou antérieurs compatibles avec cette infection n'a été posée dans le questionnaire, donc aucune donnée sur la proportion de ces infections ayant été cliniques versus sous-cliniques n'est disponible.

Cette étude démontre que les vétérinaires ainsi que les producteurs ovins et caprins avec leur famille ont un risque important de séropositivité à *C. burnetii* malgré les mesures de prévention instaurées entre autres par le MAPAQ et le CEPOQ. Il serait donc intéressant d'investiguer les raisons pour lesquelles les recommandations ne sont pas appliquées ou si elles le sont, pourquoi elles ne sont pas correctement appliquées par ces personnes à risque. Il est également possible de se demander si les mesures actuelles sont suffisantes. Effectivement, il pourrait être pertinent d'agir au niveau de l'infection animale comme prévention de la transmission humaine plutôt que

d'agir auprès des personnes infectées ou en contact avec un troupeau positif ou possiblement infecté. Ceci pourrait être fait en instaurant un programme de vaccination des troupeaux de petits ruminants contre *C. burnetii*. Une étude à grande échelle effectuée aux Pays-Bas lors de l'écllosion de fièvre Q, a rapporté que la vaccination (Coxevac, France) de chèvres laitières contre l'agent de la coxiellose diminue la proportion de chèvres chez lesquelles la bactérie est détectée et la charge bactérienne retrouvée dans leurs sécrétions (Hogerwerf et al., 2011). La vaccination animale pourrait donc réduire la contamination environnementale et ainsi réduire le risque d'exposition humaine (Hogerwerf et al., 2011).

L'investigation des possibles facteurs de risque ont également permis d'avancer des hypothèses sur le rôle des caractéristiques environnementales sur le risque de séropositivité à *C. burnetii* au Québec. Aucun de ces facteurs de risque environnementaux n'a été trouvé statistiquement significatif, mais les résultats obtenus pourraient orienter de futurs projets de recherche. Également, les résultats de séroprévalences estimés dans le cadre de ce projet de recherche pourront servir à élaborer une prochaine étude avec une bonne puissance statistique. Une éventuelle étude devrait investiguer le risque de résider à proximité de fermes de ruminants au Québec, surtout d'élevages bovins pour approfondir la tendance observée dans ce projet et ainsi déterminer si des mesures de prévention et de contrôle devraient être mises en place au niveau de ces productions également. L'identification de caractéristiques environnementales comme facteurs de risque d'infection pourra éventuellement aider au diagnostic d'une infection à *C. burnetii* dans sa phase aiguë ou persistante. En effet, le fait de résider à proximité de productions animales pourrait orienter le médecin, tel que le fait d'avoir un contact occupationnel avec des animaux, à investiguer une potentielle infection à cet agent. Il serait aussi intéressant d'investiguer une autre hypothèse avancée par cette étude, soit le rôle des chevaux dans la

transmission de *C. burnetii* aux humains ou leur potentiel rôle comme indicateur de la présence de cette bactérie dans l'environnement sachant qu'ils peuvent être hôtes de la bactérie et que peu d'études ont investigué l'infection à cet agent chez cette espèce.

5. Conclusion

Le projet de recherche effectué dans le cadre de cette maîtrise a permis d'obtenir des estimés de séroprévalences à *C. burnetii* dans les régions suivantes du sud-ouest du Québec: Lanaudière, Laurentides, Laval, Montérégie et Montréal. Cette étude a également permis d'identifier des occupations à risque d'infection à cet agent zoonotique. Les conclusions pouvant être tirées de cette étude sont que des infections sporadiques non déclarées à *C. burnetii* se produisent au Québec, que celles-ci semblent plus importantes en Montérégie où la densité de ruminants y est la plus élevée, mais que les séroprévalences estimées dans les régions étudiées restent assez faibles, et que les vétérinaires ainsi que les éleveurs de petits ruminants, incluant leur famille et employés, ont un risque augmenté d'infection à cet agent zoonotique. De plus, cette étude a apporté des hypothèses qu'il serait pertinent d'investiguer pour compléter les informations disponibles sur l'infection à cette bactérie au Québec.

Bibliographie

- Abinanti, F. R., Welsh, H. H., Lennette, E. H., & Brunetti, O. Q fever studies. XVI. Some aspects of the experimental infection induced in sheep by the intratracheal route of inoculation. *American journal of hygiene*. 1953; 57(2): 170-84.
- Agerholm, J. S. *Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals--a critical review. *Acta veterinaria Scandinavica*. 2013; 55: 13.
- Aitken, I. D., Bogel, K., Cracea, E., Edlinger, E., Houwers, D., Krauss, H., Rady, M., Rehacek, J., et al. Q fever in Europe: current aspects of aetiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy. *Infection*. 1987; 15(5): 323-7.
- Amit, S., Shinar, S., Halutz, O., Atiya-Nasagi, Y., & Giladi, M. Suspected person-to-person transmission of Q fever among hospitalized pregnant women. *Clinical infectious diseases*. 2014; 58(11): e146-7.
- Association des médecins vétérinaires en pratique des petits animaux (AMVQ), Ville de Montréal, Centre de distribution de médicaments vétérinaires (CDMV) (<https://www.sterilisationanimalequebec.info/statistiques/il-y-maintenant-plus-de-2-5-millions-de-chats-et-de-chiens-au-quebec/>). Accédé le 13 mai 2019.
- Anderson, A., Bijlmer, H., Fournier, P.-E., Graves, S., Hartzell, J., Kersh, G. J., Limonard, G., Marrie, T. J., et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2013; 62(3): 1-29.
- Angelakis, E., Million, M., D'amato, F., Rouli, L., Richet, H., Stein, A., Rolain, J.-M., & Raoult, D. Q fever and pregnancy: disease, prevention, and strain specificity. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2013; 32(3): 361-8.
- Angelakis, E., & Raoult, D. Q Fever. *Veterinary microbiology*. 2010; 140(3-4): 297-309.
- Armengaud, A. Implications épidémiologiques du concept « une seule santé » : exemple de la fièvre Q. *Épidémiologie et santé animale*. 2017; 71: 35-52.
- Arricau-Bouvery, N., & Rodolakis, A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Veterinary research*. 2005a; 36(3): 327-49.
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., Dufour, P., Rousset, E., & Rodolakis, A. Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine*. 2005b; 23(35): 4392-402.
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Lechopier, P., & Rodolakis, A. Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes. *Veterinary research*. 2003; 34(4): 423-33.
- Agence de santé publique du Canada (<http://maladies.canada.ca/declaration-obligatoire/liste-maladies>). Accédé le 12 octobre 2018.
- Astobiza, I., Barandika, J. F., Hurtado, A., Juste, R. A., & García-Pérez, A. L. Kinetics of *Coxiella burnetii* excretion in a commercial dairy sheep flock after treatment with oxytetracycline. *Veterinary journal*. 2010; 184(2): 172-5.

- Ayres, J. G., Smith, E. G., & Flint, N. Protracted fatigue and debility after acute Q fever. *Lancet*. 1996; 347(9006): 978-9.
- Babudieri, B. Q fever: a zoonosis. *Advances in Veterinary Science*. 1959; 5: 81-182.
- Baca, O. G., & Paretsky, D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. *Microbiological reviews*. 1983; 47(2): 127-49.
- Beaman, M., & Hung, J. Pericarditis associated with tick-borne Q fever. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1989; 19(3): 254-6.
- Benenson, A. S., & Tigertt, W. D. Studies on Q fever in man. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1956; 69: 98-104.
- Benson, W. W., Brock, D. W., & Mather, J. Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. *Public health reports*. 1963; 78(8): 707-10.
- Berri, M., Laroucau, K., & Rodolakis, A. The detection of *Coxiella burnetii* from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction. *Veterinary microbiology*. 2000; 72(3-4): 285-93.
- Berri, M., Rousset, E., Champion, J. L., Russo, P., & Rodolakis, A. Goats may experience reproductive failures and shed *Coxiella burnetii* at two successive parturitions after a Q fever infection. *Research in veterinary science*. 2007; 83(1): 47-52.
- Berri, M., Souriau, A., Crosby, M., Crochet, D., Lechopier, P., & Rodolakis, A. Relationships between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep. *The Veterinary record*. 2001; 148(16): 502-5.
- Blaauw, G. J., Notermans, D. W., Schimmer, B., Meekelenkamp, J., Reimerink, J. H., Teunis, P., & Schneeberger, P. M. The application of an enzyme-linked immunosorbent assay or an immunofluorescent assay test leads to different estimates of seroprevalence of *Coxiella burnetii* in the population. *Epidemiology and infection*. 2012; 140(1): 36-41.
- Botelho-Nevers, E., Fournier, P. E., Richet, H., Fenollar, F., Lepidi, H., Foucault, C., Branchereau, A., Piquet, P., et al. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2007; 26(9): 635-40.
- Bottcher, J., Vossen, A., Janowetz, B., Alex, M., Gangl, A., Randt, A., & Meier, N. Insights into the dynamics of endemic *Coxiella burnetii* infection in cattle by application of phase-specific ELISAs in an infected dairy herd. *Veterinary microbiology*. 2011; 151(3-4): 291-300.
- Brooke, R. J., Kretzschmar, M. E., Mutters, N. T., & Teunis, P. F. Human dose response relation for airborne exposure to *Coxiella burnetii*. *BMC infectious diseases*. 2013; 13(1): 488.
- Brooke, R. J., Mutters, N. T., Peter, O., Kretzschmar, M. E., & Teunis, P. F. Exposure to low doses of *Coxiella burnetii* caused high illness attack rates: Insights from combining human challenge and outbreak data. *Epidemics*. 2015; 11: 1-6.
- Brouqui, P., Dupont, H. T., Drancourt, M., Berland, Y., Etienne, J., Leport, C., Goldstein, F., Massip, P., et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Archives of internal medicine*. 1993; 153(5): 642-8.

- Brown, G. L., Colwell, D. C., & Hooper, W. L. An outbreak of Q fever in Staffordshire. *The Journal of hygiene*. 1968; 66(4): 649-55.
- Buhariwalla, F., Cann, B., & Marrie, T. A dog-related outbreak of Q fever. *Clinical infectious diseases*. 1996; 23(4): 753-5.
- Campagna, S., Levesque, B., Anassour-Laouan-Sidi, E., Cote, S., Serhir, B., Ward, B. J., Libman, M. D., Drebot, M. A., et al. Seroprevalence of 10 zoonotic infections in 2 Canadian Cree communities. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011; 70(2): 191-9.
- Candela, M. G., Caballol, A., & Atance, P. M. Wide exposure to *Coxiella burnetii* in ruminant and feline species living in a natural environment: zoonoses in a human-livestock-wildlife interface. *Epidemiology and infection*. 2017; 145(3): 478-81.
- Centre canadien d'information laitière (http://www.dairyinfo.gc.ca/index_f.php?s1=dr-rl&s2=canada&s3=ndc-cnpl&s4=05-2005). Accédé le 08 avril 2019.
- Cerf, O., & Condron, R. *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle? *Epidemiology and infection*. 2006; 134(5): 946-51.
- Clark, N. J., & Soares Magalhaes, R. J. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. *BMC infectious diseases*. 2018; 18(1): 218.
- Clark, W. H., Romer, M. S., Holmes, M. A., Welsh, H. H., Lennette, E. H., & Abinanti, F. R. Q fever in California VIII. An epidemic of Q fever in a small rural community in northern California. *American journal of hygiene*. 1951; 54(1): 25-34.
- Combiesco, D. Fièvre "Q" (typhus pulmonaire-rlckettsiose pulmo-naire). *Arch. Roumaines Path. Exper. et Microbiol*. 1957; 16(1).
- Cooper, A., Hedlefs, R., Ketheesan, N., & Govan, B. Serological evidence of *Coxiella burnetii* infection in dogs in a regional centre. *Australian veterinary journal*. 2011; 89(10): 385-7.
- Courcoul, A., Monod, H., Nielen, M., Klinkenberg, D., Hogerwerf, L., Beaudeau, F., & Vergu, E. Modelling the effect of heterogeneity of shedding on the within herd *Coxiella burnetii* spread and identification of key parameters by sensitivity analysis. *J Theor Biol*. 2011; 284(1): 130-41.
- Cutler, S. J., Bouzid, M., & Cutler, R. R. Q fever. *Journal of Infection*. 2007; 54(4): 313-8.
- D'amato, F., Million, M., Edouard, S., Delerce, J., Robert, C., Marrie, T., & Raoult, D. Draft genome sequence of *Coxiella burnetii* Dog Utad, a strain isolated from a dog-related outbreak of Q fever. *New microbes and new infections*. 2014; 2(4): 136-7.
- Dahlgren, F. S., Haberling, D. L., & McQuiston, J. H. Q fever is underestimated in the United States: a comparison of fatal Q fever cases from two national reporting systems. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015; 92(2): 244-6.
- Davis, G. E. American Q fever: experimental transmission by the argasid Ticks *Ornithodoros moubata* and *O. hermsi*. *Public Health Reports (1896-1970)*. 1943: 984-7.
- de Cremoux, R., Rousset, E., Touratier, A., Audusseau, G., Nicollet, P., Ribaud, D., David, V., & Le Pape, M. Assessment of vaccination by a phase I *Coxiella burnetii*-inactivated vaccine in goat herds in clinical Q fever situation. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2012a; 64(1): 104-6.

- de Cremoux, R., Rousset, E., Touratier, A., Audusseau, G., Nicollet, P., Ribaud, D., David, V., & Le Pape, M. *Coxiella burnetii* vaginal shedding and antibody responses in dairy goat herds in a context of clinical Q fever outbreaks. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2012b; 64(1): 120-2.
- De Rooij, M. M., Schimmer, B., Versteeg, B., Schneeberger, P., Berends, B. R., Heederik, D., Van Der Hoek, W., & Wouters, I. M. Risk factors of *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in veterinary medicine students. *PloS one*. 2012; 7(2): e32108.
- Derrick, E. H. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Reviews of infectious diseases*. 1983; 5(4): 790-800.
- Desjardins, I., Joulie, A., Pradier, S., Lecollinet, S., Beck, C., Vial, L., Dufour, P., Gasqui, P., et al. Seroprevalence of horses to *Coxiella burnetii* in an Q fever endemic area. *Veterinary microbiology*. 2018; 215: 49-56.
- Dijkstra, F., van der Hoek, W., Wijers, N., Schimmer, B., Rietveld, A., Wijkman, C. J., Vellema, P., & Schneeberger, P. M. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2012; 64(1): 3-12.
- Dijkstra, F., Wijers, N., Rietveld, A., Wijkman, C., Notermans, D., & Schneeberger, P. Three years of Q fever in the Netherlands: faster diagnosis. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2010; 154: A1845-A.
- Dohoo, I. R., Martin, W., & Stryhn, H. *Veterinary epidemiologic research*. AVC Incorporated Charlottetown, Canada; 2003.
- Dolce, P., Belanger, M. J., Tumanowicz, K., Gauthier, C. P., Jutras, P., Masse, R., Montpetit, C., Bernatchez, H., et al. *Coxiella burnetii* seroprevalence of shepherds and their flocks in the lower Saint-Lawrence River region of Quebec, Canada. *The Canadian journal of infectious diseases*. 2003; 14(2): 97-102.
- Direction de la santé publique. *Surveillance des maladies infectieuses à déclaration obligatoire au Québec - Définitions nosologiques*. 1991; Publié au Québec.
- Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie. *Vision santé publique ; Les zoonoses*. 2014; Publié au Québec.
- Duron, O., Sidi-Boumedine, K., Rousset, E., Moutailler, S., & Jourdain, E. The Importance of Ticks in Q Fever Transmission: What Has (and Has Not) Been Demonstrated? *Trends in parasitology*. 2015; 31(11): 536-52.
- Egberink, H., Addie, D., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., et al. *Coxiellosis/Q fever in cats: ABCD guidelines on prevention and management*. *Journal of feline medicine and surgery*. 2013; 15(7): 573-5.
- Eklund, C. M., Parker, R. R., & Lackman, D. B. A case of Q fever probably contracted by exposure to ticks in nature. *Public health reports*. 1947; 62(39): 1413-6.
- Eldin, C., Angelakis, E., Renvoise, A., & Raoult, D. *Coxiella burnetii* DNA, but not viable bacteria, in dairy products in France. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2013; 88(4): 765-9.

- Eldin, C., Melenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S., Mege, J. L., Maurin, M., et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clinical microbiology reviews*. 2017; 30(1): 115-90.
- Elsa, J., Duron, O., Séverine, B., González-Acuña, D., & Sidi-Boumedine, K. Molecular methods routinely used to detect *Coxiella burnetii* in ticks cross-react with *Coxiella*-like bacteria. *Infection ecology and epidemiology*. 2015; 5: 29230-.
- Enright, J. B., Sadler, W. W., & Thomas, R. C. Pasteurization of milk containing the organism of Q fever. *American journal of public health and the nations health*. 1957; 47(6): 695-700.
- Evstigneeva, A., Ul'yanova, T. Y., & Tarasevich, I. The survival of *Coxiella burnetii* in soils. *Eurasian soil science*. 2007; 40(5): 565-8.
- Field, P. R., Santiago, A., Chan, S. W., Patel, D. B., Dickeson, D., Mitchell, J. L., Devine, P. L., & Murphy, A. M. Evaluation of a novel commercial enzyme-linked immunosorbent assay detecting *Coxiella burnetii*-specific immunoglobulin G for Q fever prevaccination screening and diagnosis. *Journal of clinical microbiology*. 2002; 40(9): 3526-9.
- Fonseca F, P. M., Oliviera J, Marques de Gama M, Lacerdo MT. Febre Q em Portugal. *Clinica Contemporanea*. 1949; 28: 1567-78.
- Fournier, P. E., Marrie, T. J., & Raoult, D. Diagnosis of Q fever. *Journal of clinical microbiology*. 1998; 36(7): 1823-34.
- Frangoulidis, D., Meyer, H., Kahlhofer, C., & Splettstoesser, W. D. 'Real-time' PCR-based detection of *Coxiella burnetii* using conventional techniques. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2012; 64(1): 134-6.
- Fujishiro, M. A., Scorza, A. V., Gookin, J. L., & Lappin, M. R. Evaluation of associations among *Coxiella burnetii* and reproductive abnormalities in cats. *Journal of feline medicine and surgery*. 2016; 18(4): 344-7.
- Gale, P., Kelly, L., Mearns, R., Duggan, J., & Snary, E. L. Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products - a risk profile and exposure assessment. *Journal of applied microbiology*. 2015; 118(5): 1083-95.
- Galiero, A., Fratini, F., Camma, C., Di Domenico, M., Curini, V., Baronti, I., Turchi, B., & Cerri, D. Occurrence of *Coxiella burnetii* in goat and ewe unpasteurized cheeses: Screening and genotyping. *International journal of food microbiology*. 2016; 237: 47-54.
- Ganter, M. Zoonotic risks from small ruminants. *Veterinary microbiology*. 2015; 181(1-2): 53-65.
- Gardon, J., Héraud, J. M., Laventure, S., Ladam, A., Capot, P., Fouquet, E., Favre, J., Weber, S., et al. Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *The Journal of infectious diseases*. 2001; 184(3): 278-84.
- George, J., & Marrie, T. J. Serological evidence of *Coxiella burnetii* infection in horses in Atlantic Canada. *The Canadian veterinary journal*. 1987; 28(7): 425-6.
- Gillespie, J. H., & Baker, J. A. Experimental Q fever in cats. *American journal of veterinary research*. 1952; 13(46): 91-4.

- Gilsdorf, A., Kroh, C., Grimm, S., Jensen, E., Wagner-Wiening, C., & Alpers, K. Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. *Epidemiology and infection*. 2008; 136(8): 1084-7.
- Goyette, M., Poirier, A., Bouchard, J., & Morrier, E. Q fever in Quebec (1989-93): Report of 14 cases. *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses*. 1994; 5(3): 113-8.
- Greenslade, E., Beasley, R., Jennings, L., Woodward, A., & Weinstein, P. Has *Coxiella burnetii* (Q fever) been introduced into New Zealand? *Emerging infectious diseases*. 2003; 9(1): 138-40.
- Guatteo, R. Fièvre Q chez les petits ruminants: impact de l'épidémie néerlandaise et mesures envisageables. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*. 2011; 58: 97-104.
- Guatteo, R., Beaudeau, F., Berri, M., Rodolakis, A., Joly, A., & Seegers, H. Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. *Veterinary research*. 2006; 37(6): 827-33.
- Guatteo, R., Beaudeau, F., Joly, A., & Seegers, H. *Coxiella burnetii* shedding by dairy cows. *Veterinary research*. 2007; 38(6): 849-60.
- Guatteo, R., Joly, A., & Beaudeau, F. Shedding and serological patterns of dairy cows following abortions associated with *Coxiella burnetii* DNA detection. *Veterinary microbiology*. 2012; 155(2-4): 430-3.
- Guatteo, R., Seegers, H., Taurel, A. F., Joly, A., & Beaudeau, F. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review. *Veterinary microbiology*. 2011; 149(1-2): 1-16.
- Gyuranecz, M., Sulyok, K. M., Balla, E., Mag, T., Balazs, A., Simor, Z., Dénes, B., Hornok, S., et al. Q fever epidemic in Hungary, April to July 2013. *Euro surveillance: European communicable disease bulletin*. 2014; 19(30): 5.
- Harman, J. Q fever in Great Britain clinical account of eight cases. *Lancet*. 1949; 254(6588): 1028-30.
- Harris, R. J., Storm, P. A., Lloyd, A., Arens, M., & Marmion, B. P. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. *Epidemiology and infection*. 2000; 124(3): 543-9.
- Hatchette, T., Campbell, N., Whitney, H., Hudson, R., & Marrie, T. J. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in selected populations of domestic ruminants in Newfoundland. *The Canadian veterinary journal*. 2002; 43(5): 363-4.
- Hatchette, T., Hayes, M., Merry, H., Schlech, W., & Marrie, T. The effect of *C. burnetii* infection on the quality of life of patients following an outbreak of Q fever. *Epidemiology and infection*. 2003; 130(3): 491-5.
- Hatchette, T., Hudson, R., Schlech, W., Campbell, N., Hatchette, J., Ratnam, S., Donovan, C., & Marrie, T. Caprine-associated Q fever in Newfoundland. *Canada communicable disease report*. 2000; 26(3): 17-9.
- Hawker, J. I., Ayres, J. G., Blair, I., Evans, M. R., Smith, D. L., Smith, E. G., Burge, P. S., Carpenter, M. J., et al. A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne

- spread into a metropolitan area? Communicable disease and public health. 1998; 1(3): 180-7.
- Hazlett, M. J., McDowall, R., DeLay, J., Stalker, M., McEwen, B., van Dreumel, T., Spinato, M., Binnington, B., et al. A prospective study of sheep and goat abortion using real-time polymerase chain reaction and cut point estimation shows *Coxiella burnetii* and *Chlamydophila abortus* infection concurrently with other major pathogens. Journal of veterinary diagnostic investigation. 2013; 25(3): 359-68.
- Heppell, C. W., Egan, J. R., & Hall, I. A human time dose response model for Q fever. Epidemics. 2017; 21: 30-8.
- Hermans, T., Jeurissen, L., Hackert, V., & Hoebe, C. Land-applied goat manure as a source of human Q-fever in the Netherlands, 2006-2010. PloS one. 2014; 9(5): e96607.
- Herremans, T., Hogema, B. M., Nabuurs, M., Peeters, M., Wegdam-Blans, M., Schneeberger, P., Nijhuis, C., Notermans, D. W., et al. Comparison of the performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the serodiagnosis of acute Q fever by quality assessment. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2013; 75(1): 16-21.
- Higgins, D., & Marrie, T. J. Seroepidemiology of Q fever among cats in New Brunswick and Prince Edward Island. Annals of the New York Academy of Sciences. 1990; 590(1): 271-4.
- Hirai, K., & To, H. Advances in the understanding of *Coxiella burnetii* infection in Japan. Journal of veterinary medical science. 1998; 60(7): 781-90.
- Hogerwerf, L. Epidemiology of Q fever in dairy goat herds in the Netherlands. Utrecht University; 2014.
- Hogerwerf, L., van den Brom, R., Roest, H. I. J., Bouma, A., Vellema, P., Pieterse, M., Dercksen, D., & Nielen, M. Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, the Netherlands. Emerging infectious diseases. 2011; 17(3): 379-86.
- Honarmand, H. Q Fever: an old but still a poorly understood disease. Interdisciplinary perspectives on infectious diseases. 2012; 2012: 131932.
- Huebner, R. J., Jellison, W. L., & et al. Q fever studies in southern California; recovery of *Rickettsia burneti* from raw milk. Public health reports. 1948; 63(7): 214-22.
- Huijskens, E. G., Smit, L. A., Rossen, J. W., Heederik, D., & Koopmans, M. Evaluation of patients with community-acquired pneumonia caused by zoonotic pathogens in an area with a high density of animal farms. Zoonoses and public health. 2016; 63(2): 160-6.
- Ignatovich, V. A contribution to the question of the retention of *Rickettsia burneti* on objects of the external environment. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1959; 30(5): 156-7.
- Institut National de Santé Publique du Québec. Portrait des zoonoses entériques au Québec, 2000-2017. Publié en 2019.
- Institut de la statistique du Québec. Panorama des régions du Québec. Publié en 2015.
- Jones, R. M., Nicas, M., Hubbard, A. E., & Reingold, A. L. The infectious dose of *Coxiella burnetii* (Q fever). Applied biosafety : journal of the American Biological Safety Association. 2006; 11(1): 32-41.

- Joulié, A., Laroucau, K., Bailly, X., Prigent, M., Gasqui, P., Lepetitcolin, E., Blanchard, B., Rousset, E., et al. Circulation of *Coxiella burnetii* in a naturally infected flock of dairy sheep: shedding dynamics, environmental contamination, and genotype diversity. *Applied and environmental microbiology*. 2015; 81(20): 7253-60.
- Juffs, H. S., & Deeth, H. Scientific evaluation of pasteurisation for pathogen reduction in milk and milk products. Food Standards Australia New Zealand Canberra; 2007.
- Kampschreur, L. M., Delsing, C. E., Groenwold, R. H., Wegdam-Blans, M. C., Bleeker-Rovers, C. P., de Jager-Leclercq, M. G., Hoepelman, A. I., van Kasteren, M. E., et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *Journal of clinical microbiology*. 2014; 52(5): 1637-43.
- Kanfer, E., Farrag, N., Price, C., MacDonald, D., Coleman, J., & Barrett, A. J. Q fever following bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1988; 3(2): 165-6.
- Karagiannis, I., Schimmer, B., Van Lier, A., Timen, A., Schneeberger, P., Van Rotterdam, B., De Bruin, A., Wijkman, C., et al. Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of the Netherlands. *Epidemiology and infection*. 2009; 137(9): 1283-94.
- Komiya, T., Sadamasu, K., Kang, M. I., Tsuboshima, S., Fukushi, H., & Hirai, K. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infections among cats in different living environments. *Journal of veterinary medical science*. 2003; 65(9): 1047-8.
- Kovacova, E., Kazar, J., & Spanelova, D. Suitability of various *Coxiella burnetii* antigen preparations for detection of serum antibodies by various tests. *Acta virologica*. 1998; 42(6): 365-8.
- La Scola, B., & Raoult, D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *Journal of clinical microbiology*. 1996; 34(9): 2270-4.
- La Scola, B., & Raoult, D. Survival of *Coxiella burnetii* within free-living amoeba *Acanthamoeba castellanii*. *Clinical microbiology and infection*. 2001; 7(2): 75-9.
- Landais, C., Fenollar, F., Thuny, F., & Raoult, D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clinical infectious diseases*. 2007; 44(10): 1337-40.
- Lang, G., Waltner-Toews, D., & Menzies, P. The seroprevalence of coxiellosis (Q fever) in Ontario sheep flocks. *Canadian journal of veterinary research*. 1991; 55(2): 139-42.
- Lang, G. H. Serosurvey on the occurrence of *Coxiella burnetii* in Ontario cattle. *Canadian journal of public health= Revue canadienne de sante publique*. 1988; 79(1): 56.
- Lang, G. H. Coxiellosis (Q fever) in animals. *Q fever*. 1990; 1: 23-48.
- Lang, Z., & Reiczigel, J. Confidence limits for prevalence of disease adjusted for estimated sensitivity and specificity. *Preventive veterinary medicine*. 2014; 113(1): 13-22.
- Langley, J. M., Marrie, T. J., Covert, A., Waag, D. M., & Williams, J. C. Poker players' pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1988; 319(6): 354-6.
- Leon, A., Richard, E., Fortier, C., Laugier, C., Fortier, G., & Pronost, S. Molecular detection of *Coxiella burnetii* and *Neospora caninum* in equine aborted fetuses and neonates. *Preventive veterinary medicine*. 2012; 104(1-2): 179-83.

- Leone, M., Honstetter, A., Lepidi, H., Capo, C., Bayard, F., Raoult, D., & Mege, J. L. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 β -estradiol. *The Journal of infectious diseases*. 2004; 189(2): 339-45.
- Lévesque, B., De Serres, G., Higgins, R., D'Halewyn, M.-A., Artsob, H., Grondin, J., Major, M., Garvie, M., et al. Seroepidemiologic study of three zoonoses (leptospirosis, Q fever, and tularemia) among trappers in Québec, Canada. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1995; 2(4): 496-8.
- Lukacova, M., Melnicakova, J., Quevedo Diaz, M., & Barak, I. *Coxiella burnetii* as a query microorganism. *Biologia - Section Cellular and Molecular Biology*. 2002; 57(6): 713-20.
- Madariaga, M. G., Rezai, K., Trenholme, G. M., & Weinstein, R. A. Q fever: a biological weapon in your backyard. *The Lancet. Infectious diseases*. 2003; 3(11): 709-21.
- Mann, J. S., Douglas, J. G., Inglis, J. M., & Leitch, A. G. Q fever: person to person transmission within a family. *Thorax*. 1986; 41(12): 974-5.
- Marenzoni, M. L., Stefanetti, V., Papa, P., Casagrande Proietti, P., Bietta, A., Coletti, M., Passamonti, F., & Henning, K. Is the horse a reservoir or an indicator of *Coxiella burnetii* infection? Systematic review and biomolecular investigation. *Veterinary microbiology*. 2013; 167(3-4): 662-9.
- Marmion, B., Storm, P., Ayres, J. G., Semendric, L., Mathews, L., Winslow, W., Turra, M., & Harris, R. J. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2005; 98(1): 7-20.
- Marmion, B., Sukocheva, O., Storm, P., Lockhart, M., Turra, M., Kok, T., Ayres, J., Routledge, H., et al. Q fever: persistence of antigenic non-viable cell residues of *Coxiella burnetii* in the host—implications for post Q fever infection fatigue syndrome and other chronic sequelae. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009; 102(10): 673-84.
- Marrie, T. J. Seroepidemiology of Q fever in New Brunswick and Manitoba. *Canadian journal of microbiology*. 1988; 34(9): 1043-5.
- Marrie, T. J. *Q Fever: the disease*. CRC Press; 1; 1990.
- Marrie, T. J., Durant, H., Williams, J. C., Mintz, E., & Waag, D. M. Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. *The Journal of infectious diseases*. 1988a; 158(1): 101-8.
- Marrie, T. J., Embil, J., & Yates, L. Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* among wildlife in Nova Scotia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1993; 49(5): 613-5.
- Marrie, T. J., & Fraser, J. Prevalence of Antibodies to *Coxiella burnetii* Among Veterinarians and Slaughterhouse Workers in Nova Scotia. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*. 1985a; 26(6): 181-4.
- Marrie, T. J., Langille, D., Papukna, V., & Yates, L. Truckin' pneumonia--an outbreak of Q fever in a truck repair plant probably due to aerosols from clothing contaminated by contact with newborn kittens. *Epidemiology and infection*. 1989; 102(1): 119-27.
- Marrie, T. J., MacDonald, A., Durant, H., Yates, L., & McCormick, L. An outbreak of Q fever probably due to contact with a parturient cat. *Chest*. 1988b; 93(1): 98-103.

- Marrie, T. J., Schlech, W. F., 3rd, Williams, J. C., & Yates, L. Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. *Lancet*. 1986; 1(8478): 427-9.
- Marrie, T. J., Stein, A., Janigan, D., & Raoult, D. Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. *The Journal of infectious diseases*. 1996; 173(2): 484-7.
- Marrie, T. J., Van Buren, J., Faulkner, R. S., Haldane, E. V., Williams, J. C., & Kwan, C. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia and Prince Edward Island. *Canadian journal of microbiology*. 1984; 30(1): 129-34.
- Marrie, T. J., Van Buren, J., Fraser, J., Haldane, E. V., Faulkner, R. S., Williams, J. C., & Kwan, C. Seroepidemiology of Q fever among domestic animals in Nova Scotia. *American journal of public health*. 1985b; 75(7): 763-6.
- Maurin, M., & Raoult, D. Q fever. *Clinical microbiology reviews*. 1999; 12(4): 518-53.
- Mazeau, P. C., Hantz, S., Eyraud, J.-L., Donadel, L., Lacorre, A., Rogez, S., Aubard, Y., & Gauthier, T. Q fever and pregnancy: experience from the Limoges Regional University Hospital. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016; 294(2): 233-8.
- McCaul, T. F., & Williams, J. C. Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *Journal of bacteriology*. 1981; 147(3): 1063-76.
- Meadows, S., Jones-Bitton, A., McEwen, S., Jansen, J., & Menzies, P. *Coxiella burnetii* seropositivity and associated risk factors in goats in Ontario, Canada. *Preventive veterinary medicine*. 2015a; 121(3-4): 199-205.
- Meadows, S., Jones-Bitton, A., McEwen, S., Jansen, J., & Menzies, P. *Coxiella burnetii* seropositivity and associated risk factors in sheep in Ontario, Canada. *Preventive veterinary medicine*. 2015b; 122(1-2): 129-34.
- Meadows, S. L., Jones-Bitton, A., McEwen, S. A., Jansen, J., Patel, S. N., Filejski, C., & Menzies, P. Prevalence and risk factors for *Coxiella burnetii* seropositivity in small ruminant veterinarians and veterinary students in Ontario, Canada. *The Canadian veterinary journal*. 2017; 58(4): 397-9.
- Mediannikov, O., Fenollar, F., Socolovschi, C., Diatta, G., Bassene, H., Molez, J.-F., Sokhna, C., Trape, J.-F., et al. *Coxiella burnetii* in humans and ticks in rural Senegal. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010; 4(4): e654.
- Meerburg, B. G., & Reusken, C. B. The role of wild rodents in spread and transmission of *Coxiella burnetii* needs further elucidation. *Wildlife Research*. 2011; 38(7): 617-25.
- Métiers Québec (<https://www.metiers-quebec.org/sante/veterinaire.htm>). Accédé le 15 août 2019.
- Milazzo, A., Hall, R., Storm, P. A., Harris, R. J., Winslow, W., & Marmion, B. P. Sexually transmitted Q fever. *Clinical infectious diseases*. 2001; 33(3): 399-402.
- Million, M., & Raoult, D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *Journal of Infection*. 2015; 71: S2-S9.
- Million, M., & Raoult, D. No such thing as chronic Q fever. *Emerging infectious diseases*. 2017; 23(5): 856-7.
- Million, M., Thuny, F., Richet, H., & Raoult, D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *The Lancet. Infectious diseases*. 2010; 10(8): 527-35.

- Mori, M., & Roest, H.-J. Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond. *Archives of Public Health*. 2018; 76(1): 2.
- Muleme, M., Stenos, J., Vincent, G., Wilks, C. R., Devlin, J. M., Campbell, A., Cameron, A., Stevenson, M. A., et al. Peripartum dynamics of *Coxiella burnetii* infections in intensively managed dairy goats associated with a Q fever outbreak in Australia. *Preventive veterinary medicine*. 2017; 139(Pt A): 58-66.
- Musso, D., & Raoult, D. Serological cross-reactions between *Coxiella burnetii* and *Legionella micdadei*. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1997; 4(2): 208-12.
- National Association of State Public Health Veterinarians. Prevention and control of *Coxiella burnetii* infection among humans and animals: guidance for a coordinated public health and animal health response, 2013; 2015.
- Nett, R. J., Book, E., & Anderson, A. D. Q Fever with unusual exposure history: a classic presentation of a commonly misdiagnosed disease. *Case reports in infectious diseases*. 2012; 2012: 916142.
- Nielsen, S. Y., Hjøllund, N. H., Andersen, A.-M. N., Henriksen, T. B., Kantsø, B., Krogfelt, K. A., & Mølbak, K. Presence of antibodies against *Coxiella burnetii* and risk of spontaneous abortion: a nested case-control study. *PloS one*. 2012; 7(2): e31909.
- O'Connor, B. A., Tribe, I. G., & Givney, R. A windy day in a sheep saleyard: an outbreak of Q fever in rural South Australia. *Epidemiology and infection*. 2015; 143(2): 391-8.
- Oliphant, J. W., Gordon, D. A., & et al. Q fever in laundry workers, presumably transmitted from contaminated clothing. *American journal of hygiene*. 1949; 49(1): 76-82.
- Oyston, P. C., & Davies, C. Q fever: the neglected biothreat agent. *Journal of medical microbiology*. 2011; 60(Pt 1): 9-21.
- Pandit, P., Hoch, T., Ezanno, P., Beaudou, F., & Vergu, E. Spread of *Coxiella burnetii* between dairy cattle herds in an enzootic region: modelling contributions of airborne transmission and trade. *Veterinary research*. 2016; 47(1): 48.
- Parker, R., & Davis, G. E. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. II. Transmission by *Dermacentor andersoni*. *Public health reports*. 1938; 53(52).
- Parker, R. R., Bell, E. J., & Stoenner, H. G. Q fever; a brief survey of the problem. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1949; 114(864): 124-30.
- Pascucci, I., Di Domenico, M., Dall'Acqua, F., Sozio, G., & Camma, C. Detection of Lyme disease and Q fever agents in wild rodents in Central Italy. *Vector borne and zoonotic diseases*. 2015; 15(7): 404-11.
- Philip, C. B. Observations on experimental Q fever. *The Journal of parasitology*. 1948; 34(6): 457-64.
- Pinto, M. R. O género "*Coxiella*". Estudo de algumas estirpes de "*C. burnetii*" isoladas em Portugal. *Anais do Instituto de medicina Tropical*. 1952; 9: 5-41.
- Pluta, S., Hartelt, K., Oehme, R., Mackenstedt, U., & Kimmig, P. Prevalence of *Coxiella burnetii* and *Rickettsia* spp. in ticks and rodents in southern Germany. *Ticks and tick-borne diseases*. 2010; 1(3): 145-7.

- Porten, K., Rissland, J., Tigges, A., Broll, S., Hopp, W., Lunemann, M., van Treeck, U., Kimmig, P., et al. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC infectious diseases*. 2006; 6: 147.
- Q-Vax. Q fever vaccine and Q-VAX skin test. Product Information – TGA approved; 2016.
- Ransom, S. E., & Huebner, R. J. Studies on the resistance of *Coxiella burnetii* to physical and chemical agents. *American journal of hygiene*. 1951; 53(1): 110-9.
- Raoult, D., Fenollar, F., & Stein, A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Archives of internal medicine*. 2002; 162(6): 701-4.
- Raoult, D., Marrie, T., & Mege, J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet. Infectious diseases*. 2005; 5(4): 219-26.
- Raoult, D., & Stein, A. Q fever during pregnancy--a risk for women, fetuses, and obstetricians. *The New England journal of medicine*. 1994; 330(5): 371.
- Raska, K., & Syrucek, L. Q fever in domestic and wild birds. *Bulletin of the World Health Organization*. 1956; 15(1-2): 329-37.
- Reháček, J., & Brezina, R. Detection of *Coxiella burnetii* in saliva of experimentally infected ticks, *Hyalomma dromedarii* Koch. *Bulletin of the World Health Organization*. 1968; 39(6): 974-7.
- Robyn, M. P., Newman, A. P., Amato, M., Walawander, M., Kothe, C., Nerone, J. D., Pomerantz, C., Behraves, C. B., et al. Q fever outbreak among travelers to Germany who received live cell therapy - United States and Canada, 2014. *Canada communicable disease report*. 2015; 2(64): 38.
- Rocheleau, J., Michel, P., Lindsay, L., Drebot, M., Dibernardo, A., Ogden, N., Fortin, A., & Arsenault, J. Risk factors associated with seropositivity to California serogroup viruses in humans and pet dogs, Quebec, Canada. *Epidemiology & Infection*. 2018; 146(9): 1167-76.
- Rodolakis, A. Q Fever in dairy animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1166: 90-3.
- Rodolakis, A. Zoonoses in goats: how to control them. *Small Ruminant Research*. 2014; 121(1): 12-20.
- Rodolakis, A., Berri, M., Hechard, C., Caudron, C., Souriau, A., Bodier, C. C., Blanchard, B., Camuset, P., et al. Comparison of *Coxiella burnetii* shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds. *Journal of dairy science*. 2007; 90(12): 5352-60.
- Overleving van *Coxiella burnetii* in geitenmest: eindrapportage. Publié en 2011.
- Roest, H. I., Bossers, A., van Zijderveld, F. G., & Rebel, J. M. Clinical microbiology of *Coxiella burnetii* and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. *The Veterinary quarterly*. 2013; 33(3): 148-60.
- Roest, H. I. J., Post, J., van Gelderen, B., van Zijderveld, F. G., & Rebel, J. M. J. Q fever in pregnant goats: humoral and cellular immune responses. *Veterinary research*. 2013; 44(1): 67-.
- Rousset, E., Berri, M., Durand, B., Dufour, P., Prigent, M., Delcroix, T., Touratier, A., & Rodolakis, A. *Coxiella burnetii* shedding routes and antibody response after outbreaks of

- Q fever-induced abortion in dairy goat herds. *Applied and environmental microbiology*. 2009; 75(2): 428-33.
- Rousset, E., Russo, P., Pépin, M., & Raoult, D. Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France. *Médecine et Maladies infectieuses*. 2001; 31: 233-46.
- Salmon, M. M., Howells, B., Glencross, E. J. G., Evans, A. D., & Palmer, S. R. Q fever in an urban area. *Lancet*. 1982; 319(8279): 1002-4.
- Schimmer, B. Dutch Q fever epidemic in a ‘One Health’ context: outbreaks, seroprevalence and occupational risks. Thèse; Utrecht University, 2018.
- Schimmer, B., Lenferink, A., Schneeberger, P., Aangenend, H., Vellema, P., Hautvast, J., & van Duynhoven, Y. Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in dairy goat farmers' households in the Netherlands, 2009–2010. *PloS one*. 2012a; 7(7): e42364.
- Schimmer, B., Luttikholt, S., Hautvast, J. L. A., Graat, E. A. M., Vellema, P., & Duynhoven, Y. T. H. P. v. Seroprevalence and risk factors of Q fever in goats on commercial dairy goat farms in the Netherlands, 2009-2010. *BMC veterinary research*. 2011; 7: 81-.
- Schimmer, B., Notermans, D. W., Harms, M. G., Reimerink, J. H., Bakker, J., Schneeberger, P., Mollema, L., Teunis, P., et al. Low seroprevalence of Q fever in the Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiology and infection*. 2012b; 140(1): 27-35.
- Schimmer, B., Schotten, N., van Engelen, E., Hautvast, J. L. A., Schneeberger, P. M., & van Duynhoven, Y. T. H. P. *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk for humans on dairy cattle farms, the Netherlands, 2010-2011. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20(3): 417-25.
- Schleenvoigt, B. T., Sprague, L. D., Mertens, K., Moog, U., Schmoock, G., Wolf, G., Neumann, M., Pletz, M. W., et al. Acute Q fever infection in Thuringia, Germany, after burial of roe deer fawn cadavers (*Capreolus capreolus*): a case report. *New microbes and new infections*. 2015; 8: 19-20.
- Schneeberger, P. M., Hermans, M. H., van Hannen, E. J., Schellekens, J. J., Leenders, A. C., & Wever, P. C. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010; 17(2): 286-90.
- Schoffelen, T., Wong, A., Rümke, H. C., Netea, M. G., Timen, A., van Deuren, M., & Vermeer-de Bondt, P. E. Adverse events and association with age, sex and immunological parameters of Q fever vaccination in patients at risk for chronic Q fever in the Netherlands 2011. *Vaccine*. 2014; 32(49): 6622-30.
- Scott, G., McCaul, T., & Williams, J. Inactivation of *Coxiella burnetii* by gamma irradiation. *Journal of general microbiology*. 1989; 135(12): 3263-70.
- Sellens, E., Bosward, K. L., Willis, S., Heller, J., Cobbold, R., Comeau, J. L., Norris, J. M., Dhand, N. K., et al. Frequency of adverse events following Q fever immunisation in young adults. *Vaccines (Basel)*. 2018; 6(4).
- Seo, M.-G., Lee, S.-H., VanBik, D., Ouh, I.-O., Yun, S.-H., Choi, E., Park, Y.-S., Lee, S.-E., et al. Detection and genotyping of *Coxiella burnetii* and *Coxiella*-like bacteria in horses in South Korea. *PloS one*. 2016; 11(5): e0156710.

- Shapiro, A. J., Bosward, K. L., Heller, J., & Norris, J. M. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domesticated and feral cats in eastern Australia. *Veterinary microbiology*. 2015; 177(1-2): 154-61.
- Shapiro, A. J., Norris, J. M., Heller, J., Brown, G., Malik, R., & Bosward, K. L. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in Australian dogs. *Zoonoses and public health*. 2016; 63(6): 458-66.
- Signs, K. A., Stobierski, M. G., & Gandhi, T. N. Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. *Clinical infectious diseases*. 2012; 55(10): 1387-9.
- Široký, P., Kubelová, M., Modrý, D., Erhart, J., Literák, I., Špitalská, E., & Kocianová, E. Tortoise tick *Hyalomma aegyptium* as long term carrier of Q fever agent *Coxiella burnetii*—evidence from experimental infection. *Parasitology research*. 2010; 107(6): 1515-20.
- Skerget, M., Wenisch, C., Daxboeck, F., Krause, R., Haberl, R., & Stuenkel, D. Cat or dog ownership and seroprevalence of ehrlichiosis, Q fever, and cat-scratch disease. *Emerging infectious diseases*. 2003; 9(10): 1337-40.
- Slaba, K., Skultety, L., & Toman, R. Efficiency of various serological techniques for diagnosing *Coxiella burnetii* infection. *Acta virologica*. 2005; 49(2): 123-7.
- Smit, L. A., van der Sman-de Beer, F., Opstal-van Winden, A. W., Hooiveld, M., Beekhuizen, J., Wouters, I. M., Yzermans, J., & Heederik, D. Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: a large population-based study. *PloS one*. 2012; 7(6): e38843.
- Smith, D. Studies in the epidemiology of Q fever 3. The transmission of Q fever by the tick *Haemaphysalis humerosa*. *Australian Journal of Experimental Biology & Medical Science*. 1940; 18(2).
- Sprong, H., Tijssse-Klasen, E., Langelaar, M., De Bruin, A., Fonville, M., Gassner, F., Takken, W., Van Wieren, S., et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks after a large outbreak of Q fever. *Zoonoses and public health*. 2012; 59(1): 69-75.
- Sukocheva, O. A., Marmion, B. P., Storm, P. A., Lockhart, M., Turra, M., & Graves, S. Long-term persistence after acute Q fever of non-infective *Coxiella burnetii* cell components, including antigens. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2010; 103(11): 847-63.
- Sun, W.-W., Cong, W., Li, M.-H., Wang, C.-F., Shan, X.-F., & Qian, A.-D. *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk factors in cattle farmers and farm residents in three northeastern provinces and Inner Mongolia autonomous region, China. *BioMed research international*. 2016; 2016: 7059196-.
- Thompson, M., Mykytczuk, N., Gooderham, K., & Schulte-Hostedde, A. Prevalence of the bacterium *Coxiella burnetii* in wild rodents from a Canadian natural environment park. *Zoonoses and public health*. 2012; 59(8): 553-60.
- Tissot-Dupont, H., Amadei, M. A., Nezri, M., & Raoult, D. Wind in November, Q fever in December. *Emerging infectious diseases*. 2004; 10(7): 1264-9.
- Tissot-Dupont, H., Vaillant, V., Rey, S., & Raoult, D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clinical infectious diseases*. 2007; 44(2): 232-7.

- Tissot Dupont, H. La fièvre Q humaine. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France. 2007; 160(4): 297-302.
- Tissot Dupont, H., Raoult, D., Brouqui, P., Janbon, F., Peyramond, D., Weiller, P. J., Chicheportiche, C., Nezri, M., et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. The American journal of medicine. 1992; 93(4): 427-34.
- To, H., Htwe, K. K., Kako, N., Kim, H. J., Yamaguchi, T., Fukushi, H., & Hirai, K. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders. Journal of veterinary medical science. 1998; 60(7): 859-61.
- Toman, R., Heinzen, R. A., Samuel, J. E., & Mege, J.-L. *Coxiella burnetii*: recent advances and new perspectives in research of the Q fever bacterium. Springer Science & Business Media; 984; 2012.
- Tonge, J. I. Q fever. Annual Report of the Health and Medical Services, Queensland, 1954-55. 1955: 90.
- Turcotte, M.-È. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par *Coxiella Burnettii* chez les ruminants d'élevage au Québec. 2015.
- Vallières, A., Goyette, M., Bigras-Poulin, M., Morrier, E., Artsob, H., Poirier, A., & Bouchard, J. Séroprévalence de *Coxiella burnetii* au sein d'une population de chats domestiques au Québec. Épidémiologie et santé animale. 1996; 29: 43-9.
- van den Brom, R., Roest, H.-J., de Bruin, A., Dercksen, D., Santman-Berends, I., van der Hoek, W., Dinkla, A., Vellema, J., et al. A probably minor role for land-applied goat manure in the transmission of *Coxiella burnetii* to humans in the 2007–2010 Dutch Q fever outbreak. PloS one. 2015; 10(3): e0121355.
- van der Hoek, W., Hogema, B. M., Dijkstra, F., Rietveld, A., Wijkmans, C. J., Schneeberger, P. M., & Zaaijer, H. L. Relation between Q fever notifications and *Coxiella burnetii* infections during the 2009 outbreak in the Netherlands. Euro surveillance: European communicable disease bulletin. 2012a; 17(3): 20058.
- van der Hoek, W., Hunink, J., Vellema, P., & Droogers, P. Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions. International journal of environmental health research. 2011a; 21(6): 441-51.
- van der Hoek, W., Meekelenkamp, J. C., Leenders, A. C., Wijers, N., Notermans, D. W., & Hukkelhoven, C. W. Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in the Netherlands. BMC infectious diseases. 2011b; 11(1): 44.
- van der Hoek, W., Morroy, G., Renders, N. H., Wever, P. C., Hermans, M. H., Leenders, A. C., & Schneeberger, P. M. Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. Advances in experimental medicine and biology. 2012b; 984: 329-64.
- van der Hoek, W., Schneeberger, P. M., Oomen, T., Wegdam-Blans, M. C., Dijkstra, F., Notermans, D. W., Bijlmer, H. A., Groeneveld, K., et al. Shifting priorities in the aftermath of a Q fever epidemic in 2007 to 2009 in the Netherlands: from acute to chronic

- infection. Euro surveillance: European communicable disease bulletin. 2012c; 17(3): 20059.
- Van Leuken, J. P. G., Swart, A. N., Brandsma, J., Terink, W., Van de Kassteele, J., Droogers, P., Sauter, F., Havelaar, A. H., et al. Human Q fever incidence is associated to spatiotemporal environmental conditions. *One health*. 2016; 2(Supplement C): 77-87.
- Vellema, P., & van den Brom, R. The rise and control of the 2007–2012 human Q fever outbreaks in the Netherlands. *Small Ruminant Research*. 2014; 118(1-3): 69-78.
- Villumsen, S., Jørgensen, C. S., Smith, B., Uldum, S., Schiellerup, P., & Krogfelt, K. A. Determination of new cutoff values for indirect immunofluorescence antibody test for Q fever diagnosis in Denmark. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2009; 65(2): 93-8.
- Weber, D. J., & Rutala, W. A. Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clinical infectious diseases*. 2001; 32(3): 446-56.
- Webster, J., Lloyd, G., & Macdonald, D. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitology*. 1995; 110(1): 31-5.
- Wegdam-Blans, M. C., Kampschreur, L. M., Delsing, C. E., Bleeker-Rovers, C. P., Sprong, T., van Kasteren, M. E., Notermans, D. W., Renders, N. H., et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *Journal of Infection*. 2012a; 64(3): 247-59.
- Wegdam-Blans, M. C., Wielders, C., Meekelenkamp, J., Korbeeck, J., Herremans, T., Tjhie, H., Bijlmer, H., Koopmans, M., et al. Evaluation of commonly used serological tests for the detection of *Coxiella burnetii* antibodies in well-defined acute and follow-up sera. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2012b; CVI. 05581-11.
- Welsh, H. H., Lennette, E. H., Abinanti, F. R., & Winn, J. F. Air-borne transmission of Q fever: the role of parturition in the generation of infective aerosols. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1958; 70(3): 528-40.
- Whitney, E. A. S., Massung, R. F., Candee, A. J., Ailes, E. C., Myers, L. M., Patterson, N. E., & Berkelman, R. L. Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. *Clinical infectious diseases*. 2009; 48(5): 550-7.
- Wielders, C. C. H., Teunis, P. F. M., Hermans, M. H. A., van der Hoek, W., & Schneeberger, P. M. Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics*. 2015; 13: 37-43.
- Wielders, C. C. H., Wuister, A. M. H., de Visser, V. L., de Jager-Leclercq, M. G., Groot, C. A. R., Dijkstra, F., van Gageldonk-Lafeber, A. B., van Leuken, J. P. G., et al. Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, the Netherlands. *PloS one*. 2014; 9(3): e91764.
- Wildman, M., Smith, E., Groves, J., Beattie, J., Caul, E., & Ayres, J. Chronic fatigue following infection by *Coxiella burnetii* (Q fever): ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2002; 95(8): 527-38.
- Woldehiwet, Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Research in veterinary science*. 2004; 77(2): 93-100.

Worthington, R. W. New Zealand is free from Q fever. Ministry for Primary Industries; 28; 2001.

Yadav, M. P., & Sethi, M. S. Poikilotherms as reservoirs of Q-fever (*Coxiella burnetii*) in Uttar Pradesh. Journal of wildlife diseases. 1979; 15(1): 15-7.

Appendices

Annexe 1. Formulaire d'information et de consentement

Version française

Formulaire d'information et de consentement

Objectifs

Ce projet de recherche porte sur l'infection par *Coxiella burnetii*, une bactérie causant la fièvre Q. À partir des échantillons de sang (sérum) collectés en 2014 lors de notre précédente étude sur les arboviroses, nous désirons déterminer l'importance de l'infection par *C. burnetii* dans la population québécoise et identifier des facteurs de risque (emploi, loisir, lieu de résidence) pouvant favoriser une infection par cette bactérie. En acceptant de participer à ce projet, vous nous donnez l'autorisation de tester votre sérum prélevé en 2014 pour y détecter la présence d'anticorps contre *C. burnetii* et d'utiliser les données du questionnaire rempli lors de cette étude. Vous autorisez également l'étudiante à la maîtrise (Lauriane Duplaix) à avoir accès à ces données et à communiquer avec vous pour la transmission de votre résultat, si désiré. Sur une base volontaire, nous vous invitons également à répondre à un questionnaire de 15 questions visant à nous orienter sur de possibles facteurs de risque d'exposition à *C. burnetii*.

Avantages et risques

Votre participation permettra de déterminer l'importance de l'infection à *C. burnetii* dans la population du sud du Québec et contribuera à l'avancement des connaissances sur le risque d'exposition à cette bactérie, tout en valorisant les échantillons pris lors du précédent projet. Aucun risque n'a été identifié par l'équipe de recherche.

Confidentialité

Tous les renseignements recueillis durant le précédent projet de recherche et dans celui actuel sont confidentiels. Votre échantillon, vos données de questionnaire du projet de 2014 ainsi que vos réponses à ce sondage sont identifiées par un numéro unique. Le document qui relie votre identifiant unique à votre nom est et ne restera qu'en possession de la chercheuse principale et de l'étudiante à la maîtrise sur un disque dur encrypté situé dans un bureau verrouillé de la Faculté de médecine vétérinaire. Si vous le désirez, votre résultat au test sérologique vous sera transmis (à vous seul), et vous pourrez par la suite décider de le transmettre à votre médecin. Les questionnaires, résultats de laboratoire, formulaires de consentement et données informatiques seront gardés de façon sécuritaire jusqu'à un minimum de 7 ans après la dernière publication.

Participation

Votre participation à ce projet est volontaire. Vous êtes libre de mettre fin à votre participation en tout temps au cours du projet. Dans ce cas les renseignements vous concernant seront détruits de façon sécuritaire selon les normes de l'Université de Montréal. Votre accord à participer implique que vous acceptez que l'équipe de recherche utilise aux fins de la présente recherche (article et communication scientifique) les renseignements recueillis à la condition qu'aucune information permettant de vous identifier ne soit divulguée publiquement à moins d'un consentement explicite de votre part.

Compensation financière

Les frais reliés au test de votre échantillon seront entièrement couverts par le projet. Aucune autre compensation financière n'est prévue.

Personnes-ressources

En cas d'interrogations ou pour toute information additionnelle concernant ce projet, vous pouvez contacter Julie Arsenault ou Lauriane Duplaix aux coordonnées transmises dans le courriel. Pour toute préoccupation sur vos droits ou sur les responsabilités des chercheurs concernant votre participation à ce projet, vous pouvez contacter le conseiller en éthique du Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES):

Courriel: ceres@umontreal.ca

Téléphone au (514) 343-6111 poste 2604

Site Web: <http://recherche.umontreal.ca/participants>

Toute plainte concernant cette recherche peut être adressée à l'ombudsman de l'Université de Montréal, au numéro de téléphone (514) 343-2100 ou à l'adresse courriel ombudsman@umontreal.ca. L'ombudsman accepte les appels à frais virés. Il s'exprime en français et en anglais et prend les appels entre 9h et 17h.

Remerciements

Votre collaboration est essentielle à la réalisation de notre projet et notre équipe de recherche vous en remercie.

Version anglaise

Information and consent form

Objectives

This research project focuses on the infection with *Coxiella burnetii*, a bacterium causing Q fever. From the blood samples (serum) collected in 2014 in our previous study on arboviruses, we would like to determine the importance of *C. burnetii* infection in the Quebec population and identify risk factors (employment, leisure, place of residence) that may lead to infection with this bacterium. By agreeing to participate in this project, you give us permission to test your serum collected in 2014 for the presence of antibodies against *C. burnetii* and to use the data from the questionnaire completed in this study. You also authorize the master's student (Lauriane Duplaix) to have access to this data and to communicate with you for the transmission of your result, if desired. On a voluntary basis, we also invite you to answer a 15-question questionnaire designed to guide us on possible risk factors for *C. burnetii* exposure.

Benefits and disadvantages

Your participation will help determine the importance of *C. burnetii* infection in the southern Quebec population and contribute to the advancement of knowledge on the risk of exposure to this bacterium, while maximizing the samples taken during the previous project. No risk was identified by the research team.

Confidentiality

All information collected during the previous research project and in the current one is confidential. Your serum, your questionnaire filled in 2014 and your responses to this survey are identified by a unique number. The document that links your unique identifier to your name is and will remain in the possession of the principal investigator and the master's student on an encrypted hard drive in a locked office of the Faculty of Veterinary Medicine. If you wish, your serological test result will be transmitted to you, and you can then decide to forward it to your physician. Your questionnaire, laboratory result and consent form will be kept securely a minimum of 7 years after the last publication.

Participation

Your participation in this project is voluntary. You can withdraw from the study at any time. In this case, your information will be securely destroyed according to the standards of the Université de Montréal. Your agreement to participate implies that you allow the research team to use the information collected in this research (for conference and scientific paper) on the condition that we will not include any information that will make it possible to identify you.

Financial compensation

The costs associated with testing your sample will be fully covered by the project. No other financial compensation is provided.

Contact

If you have any questions or for additional information regarding this project, please contact Julie Arsenault or Lauriane Duplaix using the contact information provided in the email. For any concerns about your rights or about the researchers' responsibilities regarding your participation in this project, you can contact the ethics counselor of the Health Research Ethics Committee (CERES) of the Université de Montréal:

Email : ceres@umontreal.ca

Phone : (514) 343-6111 extension 2604

Website: <http://recherche.umontreal.ca/participants>.

Any complaint concerning this research may be addressed to the ombudsman of the Université de Montréal, at the phone number (514) 343-2100 or by email at ombudsman@umontreal.ca. The ombudsman accepts collect calls. He speaks French and English and takes calls between 9am and 5pm.

Acknowledgment

Your collaboration is essential to the achievement of our project and our research team thanks you.

Annexe 2. Questionnaire sur les facteurs de risque d'exposition à *C. burnetii*

Version française

Q1. Avez-vous déjà entendu parler de cette maladie, la fièvre Q?

- *Oui*
- *Non*

Q1. a) Avez-vous déjà reçu un diagnostic de fièvre Q par un médecin?

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q1. b) À quelle année remonte votre dernier diagnostic de fièvre Q?

Q1. c) Quelle était votre adresse lors de l'année de votre dernier diagnostic de fièvre Q? Si vous ne vous souvenez plus de l'adresse exacte, indiquez au moins la ville et/ou la région.

Les questions suivantes (Q2 à Q4) se réfèrent à l'année 2014 ou aux années précédant la prise de votre échantillon de sang.

Q2. Depuis votre naissance jusqu'en 2014, avez-vous habité/séjourné/travaillé sur une exploitation animale de petits ruminants (chèvres ou moutons)?

- *Oui, chèvres*
- *Oui, moutons*
- *Oui, chèvres et moutons*
- *Non*

Q2. a) Avant 2014, combien d'années (ou mois) avez-vous habité/séjourné/travaillé sur une ferme de petits ruminants?

Q2. b) Quelle était l'adresse de la dernière ferme où vous avez habité/séjourné/travaillé? Si vous ne vous souvenez plus de l'adresse exacte, indiquez au moins la ville et/ou la région.

Q2. c) Quelle est la dernière année, avant 2014, où vous avez habité/séjourné/travaillé sur une ferme de petits ruminants?

*Q2. d) Est-ce que les petits ruminants de votre ferme ont déjà reçu un diagnostic d'avortement à *Coxiella burnetii* avant 2014?*

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

*Q2. e) À quelle année remonte le dernier diagnostic d'avortement à *Coxiella burnetii*, avant 2014, chez les petits ruminants de votre ferme?*

Q3. *Depuis votre naissance jusqu'en 2014, avez-vous habité/séjourné/travaillé sur une exploitation animale de bovins?*

- *Oui*
- *Non*

Q3. a) Avant 2014, combien d'années (ou mois) avez-vous habité/séjourné/travaillé sur une ferme de bovins?

Q3. b) Quelle était l'adresse de la dernière ferme où vous avez habité/séjourné/travaillé? Si vous ne vous souvenez plus de l'adresse exacte, indiquez au moins la ville et/ou la région.

Q3. c) Quelle est la dernière année, avant 2014, où vous avez habité/séjourné/travaillé sur une ferme de bovins?

*Q3. d) Est-ce que les bovins de votre ferme ont reçu un diagnostic d'avortement à *Coxiella burnetii* avant 2014?*

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

*Q3. e) À quelle année remonte le dernier diagnostic d'avortement à *Coxiella burnetii*, avant 2014, chez les bovins de votre ferme?*

Q4. *Depuis votre naissance jusqu'en 2014, avez-vous habité/séjourné/travaillé sur une exploitation animale autre que les deux mentionnées précédemment (autre que chèvres, moutons ou bovins)?*

- *Oui*
- *Non*

Q4. a) Quels animaux étaient présents sur cette exploitation animale? Veuillez lister les principaux animaux de cette exploitation.

Q4. b) Avant 2014, combien d'années (ou mois) avez-vous habité/séjourné/travaillé sur ce type d'exploitation animale (autre que petits ruminants ou bovins)?

Nombre d'années:

Nombre de mois:

Toutes les questions suivantes (Q5 à Q15) se réfèrent à l'année 2014 ou jusqu'à 5 ans précédant la prise de votre échantillon de sang (donc de 2009 à 2014).

Q5. *Entre 2009 et 2014, avez-vous été:*

- *Voisin direct avec une ou plusieurs fermes*

- *Résident à proximité d'une ou plusieurs fermes (dans un rayon d'environ 5km)*
- *Résident en région rurale sans ferme à proximité*
- *Je n'ai pas résidé en région rurale durant cette période*

Q5. a) Quel type d'animal parmi les suivants vivait sur cette(ces) ferme(s) à proximité?

Plusieurs réponses sont possibles.

- *Je ne sais pas*
- *Mouton*
- *Chèvre*
- *Bovin*
- *Autre (veuillez préciser)*

Q5. b) Entre 2009 et 2014, combien d'années (ou mois) avez-vous vécu à cet endroit?

Nombre d'années:

Nombre de mois:

Q6. Entre 2009 et 2014, avez-vous habité à proximité d'un champ fertilisé par de l'épandage de fumier (dans un rayon de 5km)?

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q7. Entre 2009 et 2014, avez-vous travaillé dans un domaine où vous étiez en contact avec des animaux vivants?

- *Oui*
- *Non*

Q7. a) Quel était ce travail?

Q7. b) Avec quel animal vivant étiez-vous en contact?

Plusieurs réponses sont possibles.

- *Chèvre*
- *Mouton*
- *Bovin*
- *Cervidé*
- *Autre animal (veuillez préciser)*

Q7. c) À quelle fréquence étiez-vous en contact avec ces animaux?

- *Fréquemment (à tous les jours)*
- *Parfois (plusieurs fois par mois)*
- *Rarement (quelques fois dans l'année)*

Q7. Entre 2009 et 2014, avez-vous travaillé dans un domaine où vous étiez en contact avec des animaux morts (incluant la viande)?

- *Oui*
- *Non*

Q7. a) Quel était ce travail?

Q7. b) Avec quel animal mort (incluant la viande) étiez-vous en contact?

Plusieurs réponses sont possibles.

- *Chèvre*
- *Mouton*
- *Bovin*
- *Cervidé*
- *Autre animal (veuillez préciser)*

Q7.c) À quelle fréquence étiez-vous en contact avec des animaux morts (incluant la viande)?

- *Fréquemment (à tous les jours)*
- *Parfois (plusieurs fois par mois)*
- *Rarement (quelques fois dans l'année)*

Q7. Entre 2009 et 2014, avez-vous travaillé dans un domaine où vous étiez en contact indirect avec des animaux (via fumier, matériel ou vêtement contaminé par des sécrétions animales)?

- *Oui*
- *Non*

Q7. a) Quel était ce travail?

Q7. b) Avec quel animal étiez-vous en contact indirect (via fumier, matériel ou vêtement contaminé par des sécrétions animales)?

Plusieurs réponses sont possibles.

- *Je ne sais pas*
- *Chèvre*
- *Mouton*
- *Bovin*
- *Cervidé*
- *Autre animal (veuillez préciser)*

Q7. c) À quelle fréquence étiez-vous en contact indirect avec ces animaux?

- *Fréquemment (à tous les jours)*
- *Parfois (plusieurs fois par mois)*
- *Rarement (quelques fois dans l'année)*

***Q8.** Entre 2009 et 2014, avez-vous déjà été en contact avec des petits ruminants (chèvre ou mouton) lors d'activités de loisir (ex: cabane à sucre, mini-ferme, foire/encan, visite de ferme)?*

- *Oui, en contact avec une ou plusieurs chèvres*
- *Oui, en contact avec un ou plusieurs moutons*
- *Oui, en contact avec des chèvres et moutons*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

***Q8. a)** Entre 2009 et 2014, quelle était la fréquence de votre exposition à des petits ruminants (chèvre ou mouton) lors de vos activités de loisir ?*

- *Rarement (1 fois par année)*
- *Parfois (plusieurs fois par année)*
- *Fréquemment (de façon régulière pendant l'année)*

***Q8. b)** Entre 2009 et 2014, dans quelle circonstance avez-vous été exposé à des petits ruminants (chèvre ou mouton) lors de vos activités de loisir (ex: visite de ferme, cabane à sucre, mini-ferme, foire/encan)?*

***Q8.c)** Entre 2009 et 2014, quelle a été votre dernière année d'exposition à des petits ruminants lors de vos activités de loisir?*

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

***Q9.** Entre 2009 et 2014, avez-vous déjà été en contact avec des bovins ou cervidés lors d'activités de loisir (ex: cabane à sucre, mini-ferme, foire/encan, visite de ferme)?*

- *Oui, en contact avec un ou plusieurs bovins*
- *Oui, en contact avec un ou plusieurs cervidés*
- *Oui, en contact avec des bovins et cervidés*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

***Q9. a)** Entre 2009 et 2014, quelle était la fréquence de votre exposition à des bovins ou cervidés lors de vos activités de loisir ?*

- *Rarement (1 fois par année)*
- *Parfois (plusieurs fois par année)*
- *Fréquemment (de façon régulière pendant l'année)*

Q9. b) Entre 2009 et 2014, dans quelle circonstance avez-vous été exposé à des bovins ou cervidés lors de vos activités de loisir (ex: visite de ferme, cabane à sucre, mini-ferme, foire/encan)?

Q9. c) Entre 2009 et 2014, quelle a été votre dernière année d'exposition à des bovins ou cervidés lors de vos activités de loisir?

- 2009
- 2010
- 2011
- 2012
- 2013
- 2014

Q10. Entre 2009 et 2014, avez-vous participé à des activités de chasse ou de trappage où vous avez été en contact avec un animal de la faune vivant ou mort?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Q10. a) Entre 2009 et 2014, à quelle fréquence pratiquiez-vous ce loisir?

- Rarement (une fois par année)
- Parfois (quelques fois pendant l'année)
- Fréquemment (de façon régulière pendant l'année)

Q10. b) Entre 2009 et 2014, quel animal trappiez ou chassiez-vous?

Plusieurs réponses sont possibles.

- Cervidé
- Lièvre
- Autre (veuillez préciser)

Q10. c) Entre 2009 et 2014, dépeciez-vous les animaux que vous attrapiez?

- Oui, toujours
- Oui, parfois
- Non, jamais

Q11. Entre 2009 et 2014, avez-vous déjà eu un animal domestique autre que le chien qui a fait partie de l'étude sur les arboviroses (chèvre, mouton, bovin ou cervidé)?

- Oui
- Non

Q11.a) Quelle était l'espèce de cet animal?

Plusieurs réponses sont possibles.

- Chèvre

- *Mouton*
- *Bovin*
- *Cervidé*
- *Autre (veuillez préciser)*

*Q12. Entre 2009 et 2014, avez-vous assisté à la naissance de chiots * et/ou de chatons?*

- *Oui, de chiots*
- *Oui, de chatons*
- *Oui, de chiots et chatons*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q12. a) Lors de cet événement étiez-vous:

- *Présent dans la même pièce pendant la naissance*
- *Présent dans la même pièce après la naissance*

Q12. b) Pendant cet événement avez-vous été en contact avec du matériel de naissance?

Plusieurs réponses sont possibles.

- *Oui, sans gant ni masque*
- *Oui, avec des gants*
- *Oui, avec un masque*
- *Non, je n'ai pas été en contact avec du matériel de naissance*

Q12. c) Entre 2009 et 2014, combien de fois avez-vous assisté à la naissance de chiots et/ou de chatons?

Q12. d) Entre 2009 et 2014, quelle a été votre dernière année d'exposition à une naissance de chiots et/ou chatons?

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

Q12. a) Entre 2009 et 2014, avez-vous déjà été en contact avec des chiots ou chatons nouveau-nés de moins d'un mois?

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q12.b) Entre 2009 et 2014, à quelle fréquence avez-vous été en contact avec ces chiots ou chatons nouveau-nés de moins d'un mois?

- *Rarement (une seule fois)*
- *Parfois (de 2 à 5 fois)*
- *Fréquemment (plus de 5 fois)*

Q13. *Entre 2009 et 2014, avez-vous assisté à la mise bas ou à l'avortement d'un petit ruminant (chèvre ou mouton)?*

- *Oui, de chèvre*
- *Oui, de mouton*
- *Oui, de chèvre et mouton*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q13. a) *Lors de cet événement, étiez-vous:*

- *Présent pendant la mise bas ou avortement*
- *Présent après la mise bas ou avortement*

Q13. b) *Lors de cet événement avez-vous été en contact avec du matériel de naissance? Plusieurs réponses sont possibles.*

- *Oui, sans aucune protection*
- *Oui, avec des gants*
- *Oui, avec un masque*
- *Oui, avec un survêtement de protection*
- *Non, je n'ai pas été en contact avec du matériel de naissance*

Q13. c) *Entre 2009 et 2014, combien de fois avez-vous assisté à la mise-bas ou avortement de petits ruminants (chèvre ou mouton)?*

Q13.d) *Entre 2009 et 2014, quelle a été votre dernière année d'exposition à une mise-bas ou avortement d'un petit ruminant?*

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

Q13.a) *Entre 2009 et 2014, avez-vous déjà été en contact avec des petits ruminants nouveau-nés de moins d'un mois (mouton ou chèvre)?*

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q13.b) Entre 2009 et 2014, à quelle fréquence avez-vous été en contact avec ces petits ruminants nouveau-nés de moins d'un mois?

- *Rarement (une seule fois)*
- *Parfois (de 2 à 5 fois)*
- *Fréquemment (plus de 5 fois)*

Q14. Entre 2009 et 2014, avez-vous assisté à la mise bas ou à l'avortement d'un bovin?

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q14. a) Lors de cet événement, étiez-vous:

- *Présent pendant la mise bas ou avortement*
- *Présent après la mise bas ou avortement*

Q14. b) Lors de cet événement avez-vous été en contact avec du matériel de naissance?

Plusieurs réponses sont possibles.

- *Oui, sans aucune protection*
- *Oui, avec des gants*
- *Oui, avec un masque*
- *Oui, avec un survêtement de protection*
- *Non, je n'ai jamais été en contact avec du matériel de naissance*

Q14. c) Entre 2009 et 2014, combien de fois avez-vous assisté à la mise bas ou avortement d'un bovin?

Q14. d) Entre 2009 et 2014, quelle a été votre dernière année d'exposition à une mise-bas ou avortement d'un bovin?

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

Q14.a) Entre 2009 et 2014, avez-vous déjà été en contact avec des bovins nouveau-nés de moins d'un mois?

- *Oui*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q14. b) Entre 2009 et 2014, à quelle fréquence avez-vous été en contact avec des bovins nouveau-nés de moins d'un mois?

- Rarement (une seule fois)
- Parfois (de 2 à 5 fois)
- Fréquemment (plus de 5 fois)

Q15. *Entre 2009 et 2014, avez-vous consommé du lait provenant directement de la ferme (non-pasteurisé)?*

- *Oui fréquemment (de façon régulière pendant l'année)*
- *Oui parfois (quelque fois pendant l'année)*
- *Non*
- *Je ne sais pas*

Q15.a) *De quel animal provenait ce lait?*

Plusieurs réponses sont possibles.

- *Chèvre*
- *Brebis*
- *Vache*
- *Autre (veuillez préciser)*

Version anglaise

Q1. Have you ever heard of this disease, Q fever?

- Yes
- No

Q1. a) Have you ever been diagnosed with Q fever by a physician?

- Yes
- No
- I don't know

Q1. b) In what year did you receive your last diagnosis of Q fever?

Q1. c) What was your address when you received your last Q fever diagnosis? If you do not remember the exact address, please indicate at least the city and/or region.

The following questions (Q2 to Q4) refer to the year 2014 or the years preceding the collect of your blood sample.

Q2. Since your birth until 2014, have you lived/stayed/worked on an animal farm with small ruminants (goats or sheep)?

- Yes, goats
- Yes, sheep
- Yes, goats and sheep
- No

Q2. a) Before 2014, how many years (or months) have you lived/stayed/ worked on a small ruminant farm?

Number of years:

Number of months:

Q2. b) What was the address of the last farm you lived/stayed/worked on? If you do not remember the exact address, at least indicate the city and/or region.

Q2. c) Before 2014, what was the last year you have lived/stayed/worked on a small ruminant farm?

Q2. d) Have small ruminants on the(these) farm(s) ever been diagnosed with an abortion to Coxiella burnetii before 2014?

- Yes
- No
- I don't know

Q2. e) In what year, before 2014, was the last diagnosis made of an abortion to Coxiella burnetii?

Q3. *Since your birth until 2014, have you lived/stayed/worked on a cattle farm?*

- Yes
- No

Q3. a) Before 2014, how many years (or months) have you lived/stayed/worked on a cattle farm?

Number of years:

Number of months:

Q3. b) What was the address of the last farm you lived/stayed/worked on? If you do not remember the exact address, please indicate at least the city and/or region.

Q3. c) Before 2014, what was the last year you have lived/stayed/worked on a cattle farm?

Q3. d) Have cattle on this(these) farm(s) ever been diagnosed with an abortion to Coxiella burnetii before 2014?

- Yes
- No
- I don't know

Q3. e) In what year, before 2014, was the last diagnosis made of an abortion to Coxiella burnetii?

Q4. *Since your birth until 2014, have you lived/stayed/worked on an animal farm other than the two mentioned above (other than goats, sheep or cattle)?*

- Yes
- No

Q4. a) Which animals were present on this farm?

Please list the main species.

Q4. b) Before 2014, how many years (or months) have you lived/stayed/worked on this farm (with animals other than small ruminants or cattle)?

Number of years:

Number of months:

All of the following questions (Q5 to Q15) refer to the period between 2009 and 2014 exclusively.

Q5. *Between 2009 and 2014, were you:*

- Direct neighbor to at least one farm
- Residing near at least one farm (within approximately 5km)
- Residing in a rural area without farm nearby
- I did not live in a rural area during this period

Q5. a) Which of the following animals lived on this(these) farm(s) nearby?

Several answers are possible.

- *I don't know*
- *Sheep*
- *Goat*
- *Cattle*
- *Other (specify)*

Q5. b) Between 2009 and 2014, how many years (or months) did you live there?

Number of years:

Number of months:

Q6. Between 2009 and 2014, did you live near an agricultural field fertilized with manure (within a 5km radius)?

- *Yes*
- *No*
- *I don't know*

Q7. Between 2009 and 2014, did you work in contact with live animals?

- *Yes*
- *No*

Q7. a) What was this job?

Q7. b) With which live animal were you in contact?

Several answers are possible.

- *Goat*
- *Sheep*
- *Cattle*
- *Deer*
- *Other (please specify)*

Q7. c) How often were you in contact with this(these) animal(s)?

- *Frequently (every day)*
- *Sometimes (several times a month)*
- *Rarely (a few times a year)*

Q7. Between 2009 and 2014, did you work in contact with dead animals (including meat)?

- *Yes*
- *No*

Q7. a) What was this job?

Q7. b) With which dead animal (including meat) were you in contact?

Several answers are possible.

- *Goat*
- *Sheep*
- *Cattle*
- *Deer*
- *Other (please specify)*

Q7. c) How often were you in contact with this(these) dead animal(s)?

- *Frequently (every day)*
- *Sometimes (several times a month)*
- *Rarely (a few times a year)*

Q7. Between 2009 and 2014, did you work in indirect contact with animals (via manure, material or clothe contaminated with animal secretions)?

- *Yes*
- *No*

Q7. a) What was this job?

Q7. b) With which animal were you in indirect contact (via manure, material or clothe contaminated with animal secretions)?

Several answers are possible.

- *I don't know*
- *Goat*
- *Sheep*
- *Cattle*
- *Deer*
- *Other (please specify)*

Q7. c) How often were you in indirect contact with this(these) animal(s)?

- *Frequently (every day)*
- *Sometimes (several times a month)*
- *Rarely (a few times a year)*

Q8. Between 2009 and 2014, have you ever been in contact with small ruminants (goat or sheep) during leisure activities (e.g. sugar shack, mini-farm, fair, farm visit)?

- *Yes, in contact with one or more goats*
- *Yes, in contact with one or more sheep*
- *Yes, in contact with goats and sheep*
- *No*
- *I don't know*

Q8. a) Between 2009 and 2014, how often were you exposed to small ruminants (goat or sheep) during your leisure activities?

- *Rarely (once a year)*
- *Sometimes (several times a year)*
- *Frequently (regularly during the year)*

Q8. b) Between 2009 and 2014, in what circumstance(s) were you exposed to small ruminants (goat or sheep) during your leisure activities (e.g. farm visit, sugar shack, mini-farm, fair)?

Q8. c) In what year between 2009 and 2014 were you last exposed to small ruminants during your leisure activities?

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

Q9. Between 2009 and 2014, have you ever been in contact with cattle or cervids during leisure activities (e.g. sugar shack, mini-farm, fair, farm visit)?

- *Yes, in contact with one or more cattle*
- *Yes, in contact with one or more cervids*
- *Yes, in contact with cattle and cervids*
- *No*
- *I don't know*

Q9. a) Between 2009 and 2014, how often were you exposed to cattle and/or cervids during your leisure activities?

- *Rarely (once a year)*
- *Sometimes (several times a year)*
- *Frequently (regularly during the year)*

Q9. b) Between 2009 and 2014, in what circumstance(s) were you exposed to cattle and/or cervids during your leisure activities (e.g. farm visit, sugar shack, mini-farm, fair)?

Q9. c) In what year between 2009 and 2014 were you last exposed to cattle and/or cervids during your leisure activities?

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*

- 2014

Q10. *Between 2009 and 2014, did you participate in hunting or trapping activities where you were in contact with live or dead animal?*

- Yes
- No
- I don't know

Q10. a) Also between 2009 and 2014, how often did you practice this hobby?

- Rarely (once a year)
- Sometimes (several times a year)
- Frequently (regularly during the year)

Q10. b) What animal did you trap or hunt?

Several answers are possible.

- Cervids
- Rabbit
- Other (please specify)

Q10. c) Did you cut up the animals you hunted or trapped?

- Yes, always
- Yes, sometimes
- No, never

Q11. *Between 2009 and 2014, did you have a domestic animal other than the dog that was part of the previous study (goat, sheep, cattle or cervidae)?*

- Yes
- No

Q11. a) What animal species was it?

Several answers are possible.

- Goat
- Sheep
- Cattle
- Cervid
- Other (please specify)

Q12. *Between 2009 and 2014, did you witness the birth of puppies and/or kittens?*

- Yes, puppies
- Yes, kittens
- Yes, puppies and kittens
- No
- I don't know

Q12. a) During this(these) event(s), were you:

- *Present during birth*
- *Present after birth*

Q12. b) During this(these) event(s) have you been in contact with birth product?

Several answers are possible.

- *Yes, without any gloves or mask*
- *Yes, with gloves on*
- *Yes, with a mask on*
- *No, I have not been in contact with birth product*

Q12. c) Between 2009 and 2014, how many times did you witness the birth of puppies and/or kittens?

Q12. d) In what year between 2009 and 2014 were you last exposed to the birth of puppies and/or kittens?

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

Q12. a) Between 2009 and 2014, have you been in contact with puppies or kittens less than one month old?

- *Yes*
- *No*
- *I don't know*

Q12. b) Between 2009 and 2014, how often have you been in contact with puppies or kittens less than one month old?

- *Rarely (once)*
- *Sometimes (2 to 5 times)*
- *Frequently (more than 5 times)*

Q13. Between 2009 and 2014, did you witness the birth or abortion of a small ruminant (goat or sheep)?

- *Yes, goat*
- *Yes, sheep*
- *Yes, goat and sheep*
- *No*
- *I don't know*

Q13. a) During this(these) event(s), were you:

- *Present during the birth or abortion*
- *Present after the birth or abortion*

Q13.b) During this(these) event(s) have you been in contact with birth or abortion product?

Several answers are possible.

- *Yes, without any protection*
- *Yes, with gloves on*
- *Yes, with a mask on*
- *Yes, with a protective clothing*
- *No, I have not been in contact with birth or abortion product*

Q13.c) Between 2009 and 2014, how many times did you witness the birth or abortion of small ruminants (goat or sheep)?

Q13.d) In what year between 2009 and 2014 were you last exposed to the birth or abortion of small ruminants?

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

Q13. a) Between 2009 and 2014, have you ever been in contact with small ruminants less than one month old (sheep or goat)?

- *Yes*
- *No*
- *I don't know*

Q13. b) Between 2009 and 2014, how often have you been in contact with small ruminants less than one month old?

- *Rarely (once)*
- *Sometimes (2 to 5 times)*
- *Frequently (more than 5 times)*

Q14. Between 2009 and 2014, did you witness the birth or abortion of a cattle?

- *Yes*
- *No*
- *I don't know*

Q14. a) During this(these) event(s), were you:

- *Present during birth or abortion*

- *Present after birth or abortion*

*Q14. b) During this(these) event(s) have you been in contact with birth or abortion product?
Several answers are possible.*

- *Yes, without any protection*
- *Yes, with gloves on*
- *Yes, with a mask on*
- *Yes, with a protective clothing*
- *No, I have not been in contact with birth or abortion product*

Q14. c) Between 2009 and 2014, how many times did you witness the birth or abortion of a cattle?

Q14. d) In what year between 2009 and 2014 were you last exposed to the birth or abortion of a cattle?

- *2009*
- *2010*
- *2011*
- *2012*
- *2013*
- *2014*

Q14. a) Between 2009 and 2014, have you ever been in contact with cattle less than one month old?

- *Yes*
- *No*
- *I don't know*

Q14. b) Between 2009 and 2014, how often have you been in contact with cattle less than one month old?

- *Rarely (once)*
- *Sometimes (2 to 5 times)*
- *Frequently (more than 5 times)*

Q15. Between 2009 and 2014, did you drink milk that came directly from a farm (unpasteurized)?

- *Yes frequently (regularly during the year)*
- *Yes sometimes (several times a year)*
- *No*
- *I don't know*

Q15. a) From which animal did the milk come from?

Several answers are possible.

- *Goats*

- *Ewes*
- *Cattle*
- *Other (specify)*